

Die Veränderungen des Herzrhythmus
in der Einleitungsphase von Allgemeinnarkosen

Dr. Herbert Grimm

1981 № 420



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546222_0021

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor, Professor Dr. med. E. Rügheimer

Die Veränderungen des Herzrhythmus in der Einleitungsphase von Allgemeinnarkosen

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
als Habilitationsschrift

vorgelegt

von

Dr. Herbert Grimm



Tag der Habilitation: 07. Mai 1981

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	ELEKTROPHYSIOLOGIE DES HERZENS	5
	1. Das Reizleitungssystem	5
	2. Elektromechanische Koppelung	15
	3. Vegetative Innervation des Herzens	17
III.	HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN	23
	1. Entstehung von Arrhythmien	23
	2. Ursachen von Arrhythmien	27
IV.	EINWIRKUNGEN VON MEDIKAMENTEN	40
	1. Inhalationsmittel	40
	1.1 Halogenierte Mittel	40
	a. Halothan	40
	b. Methoxyfluran	43
	c. Enflurane	43
	1.2 Nichthalogenierte Mittel	44
	a. Lachgas	44
	b. Zyklopropan	45
	1.3 Intravenöse Mittel	47
	a. Barbiturate	47
	b. Etomidate	49
	c. Ketamin	50
	d. Diazepam	53
	e. Dehydrobenzperidol	54

1.4	Analgetika	56
a.	Morphium	56
b.	Fentanyl	58
1.5	Muskelrelaxantien	61
a.	Succinyl	61
b.	Alloferin	66
c.	Pancuronium	67
1.6	Zusätzliche Medikamente	68
a.	Atropin	68
b.	Digitalis-Glykoside	71
c.	Katecholamine	75
V.	MANIPULATIONEN DES ANÄSTHESISTEN	80
1.	Intubation	80
2.	Beatmung	82
VI.	METHODIK	83
VII.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	92
VIII.	ZUSAMMENFASSUNG	135
IX.	LITERATURVERZEICHNIS	138
X.	ANHANG	173

Meiner Frau und meinen beiden Söhnen gewidmet

I. EINLEITUNG

Unregelmäßigkeiten des Herzschlages finden sich in Langzeituntersuchungen fast bei allen Menschen. In der Allgemeinpraxis zeigen sie sich unter der klinischen Leitsymptomatik einer Herzunruhe. Treten sie gehäuft auf, lösen sie beim Patienten Mißempfindungen wie Herzklopfen, Herzstolpern, retrosternalen Druck, Schwindel und Übelkeit aus. Diese subjektiven Erscheinungen, die sich je nach dem Zustand des Herzens bis zur Atemnot und Bewußtlosigkeit im Adams-Stokes'schen Anfall steigern können, beunruhigen und ängstigen den Patienten und seine Umgebung.

Die Fähigkeit eines Patienten, Dysrhythmien zu tolerieren, hängt im wesentlichen von der Art der Arrhythmie, ihrer Dauer, der vorhandenen Herzkraft und der allgemeinen körperlichen Verfassung ab. Ein normales gesundes Herz toleriert – zumindestens kurzfristig – einen großen Frequenzbereich von 40 bis 170 Schlägen pro Minute ohne Dekompensation. Bei vorgeschädigten Herzen führen bereits gehäufte Extrasystolen, 5 bis 8 pro Minute genügen, zu einer schweren Störung der Kreislaufhomöostase.

Herzrhythmusstörungen zählen auch im klinischen Betrieb zu den häufigsten Erscheinungen. Die klinische Bedeutung der gestörten Herzschlagfolge kann von der belanglosen Situation bis zum plötzlich auftretenden tragisch tödlichen Ereignis reichen. Bei jedem 1000. Alterspatienten und bei jedem 5000. gesunden Patienten muß während einer Narkose mit einem schweren Kreislaufversagen gerechnet werden (1).

Die Auswertung von 30.000 Narkoseprotokollen durch Striebel (2) ergab, daß Arrhythmien unter den perioperativen Komplikationen nach dem Blutdruckabfall an zweiter Stelle liegen.

Die zahlenmäßigen Angaben über Dysrhythmien in der Literatur schwanken dabei zwischen 12 und über 80 % erheblich.

1962 berichteten Todd u.a. (3) bei Untersuchungen von 569 Patienten über 29,9 % Arrhythmien.

Die häufigsten Arrhythmien traten mit 16,2 % bei Äther-, Lachgas-, Zyklpropan- und Halothannarkosen oder Spinalanaesthesien mit Tetracain als langsame supraventrikuläre Rhythmen (wie Vorhof-, AV-Knoten-Rhythmen, wandernde Schrittmacher und Sinus-Stillstand mit supraventrikulären Extrasystolen) auf. Ventrikuläre Extrasystolen wurden in 12,5 % aller Fälle beobachtet, dabei bestanden allerdings bei der Hälfte der Patienten bereits vor der Anaesthetie und Operation ventrikuläre Extrasystolen.

Die Häufigkeit von Arrhythmien war bei Patienten mit Herzkrankheiten mit 51,4 % wesentlich höher als bei solchen ohne Herzschiidigung. Ein hohes Alter allein vergrößerte den Prozentsatz bei fehlendem Herzbefund jedoch nicht.

Reinikainen und Pontinen (4) untersuchten die Arrhythmiehiufigkeit bei 1196 Patienten. Sie verglichen dabei Halothannarkosen mit 13 % Rhythmusstörungen, Neuroleptanalgesie unter Spontanatmung mit 16 %, und Epiduralanaesthetie mit 18 %.

Kuner u.a. (5) geben detaillierte Analysen der Herztätigkeit bei 154 konsekutiven Fällen, die mit Hilfe der Holtertechnik aufgezeichnet wurden. Sie fanden bei 61,7 % Arrhythmien während des perioperativen und operativen Verlaufs. Die Arrhythmiefrequenz bei Intubation war dabei mit 72 % noch geringfügig höher. Präoperative Aufzeichnungen zeigten bereits bei 8 % der Patienten vor der Narkoseeinleitung Arrhythmien. Langsame supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen waren dabei die häufigsten Rhythmusstörungen. Die Patienten wurden Narkosen mit Thiopental und Halothan, Lachgas, Äther oder Zyklopropan allein oder in Kombination unterzogen.

Vanik und Davis (6) haben 1968 über elektrokardiographische Studien bei 5013 Patienten berichtet. Sie fanden bei 16,3 % der Patienten ohne Herzschäden Rhythmusstörungen. Bei Patienten mit bekannten präoperativen Herzschäden ohne Arrhythmien traten in 34,4 % der Fälle Schlagunregelmäßigkeiten auf. Die häufigsten Dysrhythmien waren auch hier langsame ventrikuläre Störungen und ventrikuläre Extrasystolen. Die Anaesthesien wurden mit Zyklopropan, Halothan und als Leitungsblockaden durchgeführt.

Eerola und Mitarbeiter (7) fanden bei Narkoseeinleitung mit Thiopental-Succinyl oder Thiopental-Pancuronium unter 550 Patienten 50 % Arrhythmien.

List (8) stellte unter 30 Patienten Störungen des Herzrhythmus in 80 % der Fälle fest. 84 % fanden Bertrand und Mitarbeiter (9) bei 100 Patienten.

II. ELEKTROPHYSIOLOGIE DES HERZENS

1. Das Reizleitungssystem

Das Herz besitzt gegenüber anderen Organen fünf wichtige Eigenschaften, die für seine Funktion wesentlich sind. Veränderungen dieser Eigenschaften führen zu schweren Funktionsstörungen.

- Rhythmische Reizbildungsfähigkeit = Fähigkeit Impulse zu erzeugen um eine Selbsterregung auszuüben
- Erregbarkeit = Fähigkeit auf Reize zu reagieren
- Leitfähigkeit = Fähigkeit Impulse weiterzuleiten
- Kontraktilität = Fähigkeit zur Kontraktion
- Refraktärität = Unerregbarkeit fast bis zum Ende einer laufenden Kontraktionsperiode

Für diese Fähigkeiten finden sich zwei Arten von Zellen:

- Zellen die zu einer spontanen Erregung fähig sind und
- Zellen die zu ihrer Depolarisation einer Stimulation bedürfen

Nach funktionellen Gesichtspunkten und auch morphologisch abgrenzbar können wir charakteristische Gebilde unterscheiden:

- das Schrittmachergewebe, in dem spontane Erregungen entstehen können
- das His-Purkinje-System, das unter physiologischen Bedingungen fast ausschließlich der Erregungsleitung dient und

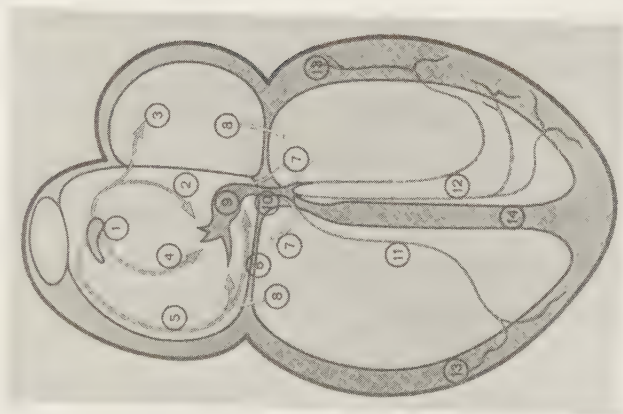
- das Arbeitsmyokard, das für die Pumpleistung des gesamten Herzens verantwortlich und als Erfolgsorgan des Schrittmachergewebes und des Reizleitungssystems anzusehen ist.

Die normale kardiale Erregung beginnt bei spontaner Herzrätigkeit im Sinusknoten. Von dort wird der Impuls in der subendothelialen Schicht des Vorhofs, vorwiegend über drei Muskelbündel, mit einer Geschwindigkeit von 1 m/s auf den AV-Knoten übergeleitet. Ein spezieller Zweig (Bachmann'sches Bündel) zieht dabei zum linken Vorhof. Der eintreffende Impuls wird im AV-Knoten wegen dessen langer Refraktärperiode verzögert und dann in das His'sche Bündel weitergeleitet, auf die Purkinje-Fasern weitergegeben, und über die endokardiale Oberfläche auf die Ventrikelmuskulatur mit 3 bis 5 m/s übertragen. Mit etwa 0,4 m/s erfolgt dann die langsame Überleitung durch die gesamte Muskelmasse (Abb. 1).

Die Übertragung der Erregung erfolgt durch den entstehenden elektrischen Strom, der während der Aktionspotentiale fließt, die durch die Herabsetzung des Membranpotentials auf das Niveau des Schwellenwertes entstehen. Der Depolarisationsstrom ist dann der Erregungsreiz für die nächste Zelle, eine Art Kettenreaktion, die von einer Zelle zur anderen weitergetragen wird.

Normalerweise werden diese Erregungen im Herzen auf zweierlei Art ausgelöst: erstens in der Form der automatischen Erregungsbildung in Schrittmachern des Sinusknotens und zweitens durch die Fortleitung der erzeugten Erregung von Zelle zu Zelle über die Vorhöfe, das Leitungssystem und die Ventrikelmuskulatur.

Abbildung 1: Erregungsbildungs- und -leitungs-System des Herzens



- 1 Sinusknoten
- 2 Atrioventrikulär-Knoten
- 3 Blutleitungs-Bündel
- 4 Vorhof-ventrikuläre Verbindung
- 5 Ventrikuläre Verbindung
- 6 Linker Vorhof
- 7 Myokardiale Verbindung
- 8 Ventrikuläre Verbindung
- 9 Atrioventrikulär-Knoten
- 10 Hitz-Bündel
- 11 Blutleitungs-Bündel
- 12 Blutleitungs-Bündel
- 13 Blutleitungs-Bündel
- 14 Blutleitungs-Bündel

Schematische Darstellung des Erregungsbildungs- und -leitungs-Systems des Herzens

Die fortgeleitete Erregung führt dadurch¹ in genau kontrollierten Zeitabständen zur Kontraktion der einzelnen Teile des gesamten Herzens.

Seit der Einführung von Ableitungen über Mikroelektroden durch Ling und Gerard 1949 (12) sind diese Ströme meßbar. Es kann nach Einbringen von Mikroelektroden durch die Zellmembran einer ruhenden Vorhof- oder Ventrikelzelle eine Spannungsdifferenz von 90 mV – das Ruhepotential – registriert werden. Die Innenseite der Zelle ist dabei gegenüber der Außenseite negativ geladen. Bei Erregung wird ein Aktionspotential erzeugt, das sehr schnelle Potentialveränderungen in einem bestimmten zeitlichen Ablauf zeigt. Dabei sind 4 Phasen zu unterscheiden. Eine anfängliche rasche Depolarisation, die sich als schneller, sehr steiler Anstieg nach und über Null hinaus darstellt. Sie wird als Phase 0 bezeichnet. Die Geschwindigkeit des Anstiegs des Spitzenpotentials bestimmt die Leitungsgeschwindigkeit. Im EKG tritt die Gesamtheit der erzeugten Potentiale als Summationskurve aller Entladungen im Sinusknoten, den Vorhöfen, dem AV-Knoten und der im Ventrikel erzeugten Potentiale kollektiv als P-Wellen-Dauer, PQ-Strecke und QRS-Komplex auf (Abb. 2).

Der weitere Ablauf zeigt eine kurze rasche Repolarisationsperiode (Phase 1), die von einem Plateau (Phase 2) gefolgt wird. Beide Phasen repräsentieren den Beginn der Erholungsphase. Die Phase 3, die endgültige langsamere Repolarisationsphase, schließt sich daran an. Sie ist für die QT-Dauer des EKG verantwortlich. Die gemessene Spannung fällt auf das Ruhepotential zurück, das in der Phase 4 als transmembranäres Potential während der elektrischen Diastole abgeleitet werden kann.

Abbildung 2: A Aktionspotential einer Zelle des Arbeitsmyokards
B Aktionspotential einer Purkinje-Zelle

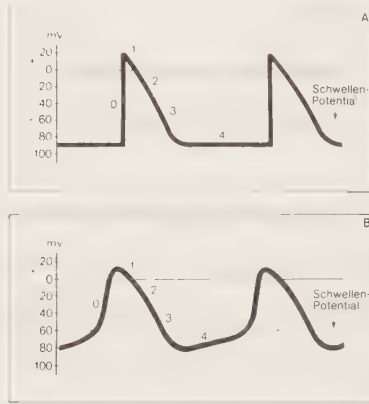
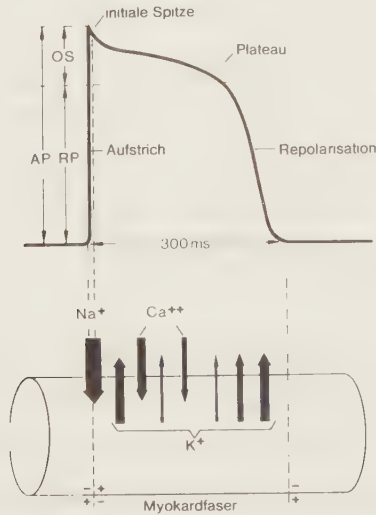


Abbildung 3: Aktionspotentiale und Ionenbewegungen während eines kardialen Zyklus



Die verschiedenen Phasen eines Herzaktionspotentials sind mit Veränderungen in der Permeabilität für Ionen verknüpft. Bis jetzt sind acht verschiedene Ionenströme und -kanäle beschrieben worden. Für die jetzigen Zwecke genügt die Darstellung der drei wichtigsten physiologischen Kationen – Kalium, Natrium und Kalzium – als hauptsächliche Stromträger.

Die Aktionspotentiale und Ionenbewegungen während eines kardialen Zyklus sind schematisch in Abbildung 3 dargestellt. Während der Ruheperiode (Phase 4) der Zellen ist die Konzentration von Kalium innerhalb der Zelle höher, während die Konzentration von Natrium und Kalzium im extrazellulären Raum größer ist. Die Ruhezellmembran ist für Kalium relativ durchlässig, wesentlich weniger dagegen für Natrium und Kalzium. Außerdem sorgt ein energieverbrauchender Transportprozeß (Kalium-Natrium-Pumpe) für den Transport von Natrium vom Zellinneren nach außen und von Kalium nach innen. Bei Erregung wird die Zellmembran plötzlich für Natrium durchlässig. Das Membranpotential wechselt abrupt auf eine Spannung von -60 bis -70 mV. Ein intensiver Natriumeinstrom bringt weitere positive Ladungen in die Zelle, so daß das transmembrane Potential sehr schnell positiv wird. Am Ende der Phase 0 ist die Zelle mit einer positiven Innenseite von ungefähr $+25$ mV im Vergleich zur Außenseite umpolarisiert.

Die kurze schnelle Phase von begrenzter Repolarisation ist bedingt durch einen vorübergehenden kurzen Chloreinstrom unter weitgehender Abnahme des Natriumeinstroms. Während der Plateauphase (Phase 2) findet sich dagegen ein langsamer Einwärtsstrom von Kalziumionen, der gleichzeitig mit

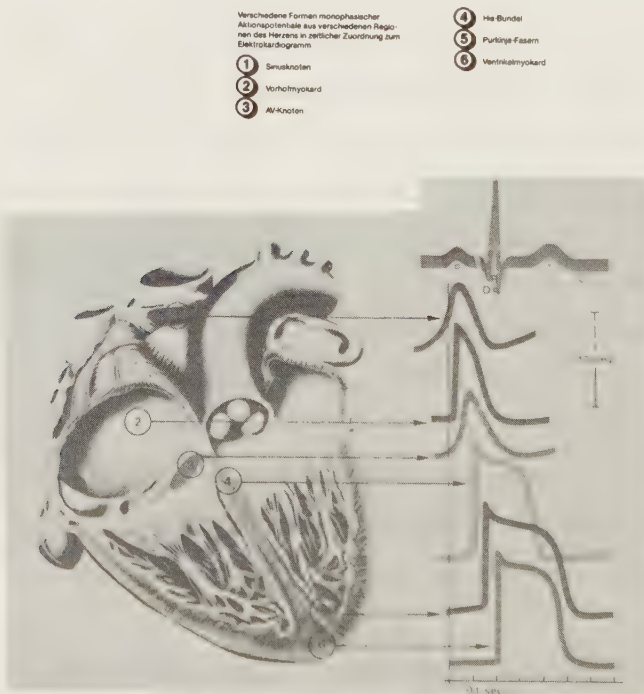
der elektromechanischen Kopplung in Verbindung steht, und an der Aktivierung der kontraktilen Proteine unter Freisetzung intrazellulären Kalziums an der Kontraktion der Muskelzellen mitwirkt. Katecholamine steigern dabei den Kalziumeinstrom, ein Phänomen, worin möglicherweise die positive inotrope Wirkung besteht.

Während der Phase 2 besteht außerdem ein Auswärtsstrom von positiv geladenen Kaliumionen, der das Zellinnere weiter negativiert. Dieser Auswärtsstrom von Kalium begünstigt die schnelle Repolarisation der Phase 3. Er geht einher mit einer Inaktivierung des langsamen Natrium- und Kalzium-Einwärtsstroms. So wird die Zellinnenseite weiter negativiert, so daß das Membranpotential zum Ruhewert zurückkehrt.

Herzzellen gewinnen ihre Fähigkeit zu einer normalen Reaktion nur, wenn das Ruhemembranpotential seinen maximalen Wert von ungefähr -90 mV wieder erreicht. Die energieabhängige, wieder aktivierte Natrium-Kaliumpumpe beseitigt das noch vorhandene Überschuß-Natrium gegen den Konzentrationsgradienten und bringt gleichzeitig Kalium in das Zellinnere. Die dafür nötige Energie wird durch Hydrolyse von Adenosintriphosphat durch eine spezifische magnesiumabhängige ATP-ase in der Zellmembran erzeugt.

Bei Abnahme und Registrierung des Aktionspotentials einer automatischen Zelle wird deutlich, daß dabei kleine Verschiedenheiten in den Spannungsabläufen und der Form des Aktionspotentials gegenüber einer nichtautomatischen Zelle festzustellen sind (Abb. 4). Im Verlauf der Phase 4 zeigt sich,

Abbildung 4: Monophasische Aktionspotentiale aus verschiedenen Regionen des Herzens in zeitlicher Zuordnung zum Elektrokardiogramm



daß das Ruhepotential nicht stabil bleibt, sondern nach und nach weniger negativ wird, bis bei einer Spannung von -50 mV das Schwellenpotential erreicht ist, und die schnelle Depolarisation (Phase 0) einsetzt.

Das typische Charakteristikum aller automatisch tätigen oder zur Automatie fähigen Zellen ist diese langsame diastolische Depolarisation (Phase 4 des Aktionspotentials, Schrittmacherpotential). Diese Zellen sind in der Lage, spontan und rhythmisch Erregungen zu erzeugen, die sich dann über das ganze Herz ausbreiten können. Der Ionenmechanismus für die Automtizität scheint ein Kalzium-Einstrom und der abnehmende Kaliumstrom zu sein (13).

Dudel und Trautwein (14) zeigten, daß das Schrittmacherpotential ein Nachpotential des Aktionspotentials ist. Sie führten es auf eine relativ hohe Kaliumleitung am Ende der Repolarisationsphase des Aktionspotentials zurück. Spätere Arbeiten von Noble, Tsien (15) und Vassale (16) zeigten, daß das Schrittmacherpotential dem Kaliumstrom entspricht, welcher am Ende der Repolarisation und langsam während der Diastole abfällt. Die Ursache für die automatische Spontandepolarisation ist bis jetzt nicht völlig geklärt. Pollak (17) nimmt eine Mitwirkung der Katecholamine für die spontane Depolarisation der Schrittmacherzellen an. Nach seiner Hypothese entladen intrazelluläre Vesikel in den Schrittmacherzellen Katecholamine in den extrazellulären Raum. Bei anfänglich niedriger Entladungsrate, bei guter Zellpolarisation und geringer intrazellulärer Kalziumkonzentration sind diese entladenen Katecholamine an der Außenseite der Zellmembran gebunden und aktivieren Adenylzyklase. Dadurch erfolgt ein Anstieg des zyklischen

Adenosinmonophosphats, das eine Phosphorylierung der Membranproteine mit vorübergehender Öffnung des Kalziumkanals erzeugt. Dies ermöglicht ein weiteres Einströmen von Kalzium und eine weitere Depolarisation der Zelle, was zu einem zusätzlichen Anstieg der Katecholamine führt. Dieses Rückkopplungssystem arbeitet so lange, bis alle Katecholamine freigesetzt, und die Aktivierung der Adenylzyklase beendet ist. Adenosinmonophosphat geht auf den Ausgangswert zurück, der Kalziumkanal schließt sich, die Zelle beendet die Depolarisation. Die Repolarisation erfolgt durch Kalziumverdrängung unter Wiederauffüllung der Katecholamine im Vesikel. Nach Erreichen eines bestimmten Wertes beginnt der Zyklus von neuem.

Die Rolle des Sinusknotens als führendem Schrittmacher des Herzens beruht auf der Tatsache, daß er von allen potentiellen Schrittmachern Erregungen mit der höchsten Frequenz aussendet, die dann auf dem Weg der Erregungsfortleitung das ganze Herz und damit auch alle sonstigen Schrittmacher erfassen. Es werden auf diese Weise auch die Fasertypen erregt, die prinzipiell selbst die Fähigkeit zur automatischen Erregungsbildung besitzen, wie das ventrikuläre Erregungsleitungssystem und die Zellen um die AV-Region. In diesen potentiellen Schrittmacherzellen wird die langsame diastolische Depolarisation, bevor sie selbst die Schwelle erreicht und ein Aktionspotential in Gang gesetzt hat, durch das Eintreffen der zugeleiteten Erregung unterbrochen. Im Vergleich zum Sinusknoten verlaufen die diastolischen Depolarisationen mit zunehmender Entfernung von diesem immer flacher. In absteigender Reihe besitzt dabei der Sinusknoten die höchste, und das Purkinje-Fasersystem die langsamste Impulsrate. Diese Impulse treten nur

dann in Erscheinung, wenn die übergeordneten Automatiezentren ausfallen oder die Erregungsfortleitung unterbrochen ist. Das betroffene Zentrum erzeugt dann einen Ersatzrhythmus mit der ihm eigenen Frequenz:

- der SA-Knoten mit 60 – 80 Impulsen pro Minute
- der AV-Knoten mit 35 – 60 Impulsen pro Minute
- das His'sche Bündel mit um 40 Impulsen pro Minute
- die Purkinje-Fasern mit 15 – 40 Impulsen pro Minute

2. Elektromechanische Koppelung

Die Einleitung des myokardialen Kontraktionsvorganges benötigt einen elektrischen Reiz, der unter normalen Verhältnissen im Sinusknoten gebildet, über das Leitungssystem fortgeleitet, und im Arbeitsmyokard zu einer Membrandepolarisation unter Einstrom von Natrium- und Kalziumionen und Abstrom von Kaliumionen führt. Die eintreffende Erregung wird dazu entlang der transversalen Tubuli bis zu den in Fibrillennähe liegenden kalziumspeichernden Vesikeln des sarkoplasmatischen Retikulums fortgeleitet. Das Eintreffen des Aktionspotentials dort führt durch eine kurzfristige Permeabilitätssteigerung der Membran zu einer zusätzlichen Freisetzung von Kalzium aus den Vesikeln des Sarkoplasmas. Durch die Erhöhung der Konzentration der intrazellulären Kalziumionen beginnt der Kontraktionsvorgang. Allgemein wird heute angenommen, daß der Elementarvorgang der Kontraktion in einer teleskopartigen Verschiebung der Längskonstanten verflochtener und ineinandergreifender Filamente von Aktin und Myosin besteht. Die dünnen Aktinfilamente gleiten dabei zwischen den dicken Myosinfilamenten

nach innen. Das Sarkomer wird dadurch verkürzt. Diese Bewegung wird durch Einhaken und Loslösen der Brücken an den Reaktionsstellen des Aktin-filamentes ermöglicht. Durch Kalziumbindung des hemmenden Modulations-proteins Troponin wird dieser Gleitvorgang ermöglicht. Die dafür erforder-liche Energiemenge liefert die Spaltung von Adenosintriphosphat. Die Er-schlaffung erfolgt durch Wiederaufnahme der Kalziumionen in das sarkotu-buläre System und ihren Abtransport über das L-System in die Vesikel und mit Hilfe einer Kalziumpumpe durch die Zellmembran.

Die Erregungs-Kontraktionssequenz läßt sich folgendermaßen zusammen-fassen (18):

- Erregung - Depolarisation der Zellmembran (und über das T-System)
 - des L-Systems
 - Kalziumioneneintritt in das Sarkoplasma aus dem Extra-zellulärraum und dem L-System
 - Kalziumionen-Bindung an Troponin
 - Aktin-Myosin-Interaktion, ATP-ase-Aktivierung
- Kontraktion - ATP-Spaltung, Filamentgleiten
- Erschlaffung - Rückpumpen von Kalziumionen aus dem Sarkoplasma

3. Vegetative Innervation des Herzens

Neben der Autoregulation des Herzens haben Änderungen des vegetativen Nerventonus einen entscheidenden Einfluß auf die elektrophysiologischen Parameter der Erregbarkeit, der Erregungsbildung, der Erregungsleitung und auf die Vorgänge des Kontraktionsablaufes in der Arbeitsmuskulatur. Sie unterliegen bestimmten extrakardialen Einflüssen mannigfaltigster Art durch neurohumorale Steuerung.

Das Herz ist mit sympathischen und parasympathischen Nerven reichlich versorgt, wobei die parasympathischen Nerven hauptsächlich um den Vorhof und den AV-Knoten verteilt sind. In sehr viel geringerer Ausdehnung findet man sie in der Muskulatur der beiden Vorhöfe und nur außerordentlich selten in der Ventrikelmuskulatur (Abb. 5). Die sympathischen Nerven erreichen dieselben Gebiete in gleicher Stärke. Zusätzlich bilden sie aber auch starke Geflechte in der Ventrikelmuskulatur.

Die an der Steuerung der Herzerregung beteiligten übergeordneten Zentren liegen in den Kernen des 10. Hirnnerven, in der Medulla oblongata, in den sympathischen Zentren der Basalganglien, im Vasomotorenzentrum am Boden des 4. Ventrikels, im Hypothalamus und in der Hirnrinde. Die Funktion dieser Zentren wird durch emotionale Reize, durch viszerale und somatische Afferenzen aus den verschiedensten Regionen des Körpers, durch Änderungen der arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidspannung und durch den pH-Wert des Blutes beeinflusst.

Abbildung 5: Vegetative Innervation des Herzens



Die sympathischen Efferenzen kommen vom thorakalen Grenzstrang der Segmente 1 - 4 und werden in den Zervikalganglien umgeschaltet. Die parasympathischen Einflüsse werden über die beiden Vagusnerven vermittelt. Wie in anderen Regionen der vegetativen Innervation, so haben auch am Herzen Sympathikus und Parasympathikus einander entgegengerichtete Effekte. Neurohumorale Einflüsse sind durch die Beeinflussung der physiologischen Grundeigenschaften Erregbarkeit, Rhythmik und Leitfähigkeit und durch ihre pharmakologische Steuerbarkeit zu erkennen. Die vom Sympathikus ausgehenden Einflüsse erfassen das gesamte Herz. Der vagale Einfluß ist nur auf die supraventrikuläre Region sicher nachgewiesen. Während der Vagus einen mehr hemmenden Einfluß ausübt, erhöht die sympathische Stimulation die Gesamtaktivität des Herzens. Effekte der sympathischen Stimulation auf die Herzfunktion sind

- Frequenzsteigerung der Sinus-Knoten-Entladungen
- Erhöhung der Erregbarkeit des gesamten Herzens und eine
- Verstärkung der Kontraktionskraft sämtlicher Herzmuskelfasern.

Eine maximale Stimulation kann die Schlagfrequenz verdreifachen und die Kontraktionen auf das zwei- bis dreifache verstärken (Abb. 6).

Die Stimulation erfolgt dabei über eine Freisetzung von Noradrenalin in den sympathischen Nervenendigungen. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bis jetzt nicht völlig geklärt. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß Noradrenalin die Permeabilität der Fasermembran für Natrium erhöht und so im

Abbildung 6: Einfluß der sympathischen Stimulation auf das Aktionspotential

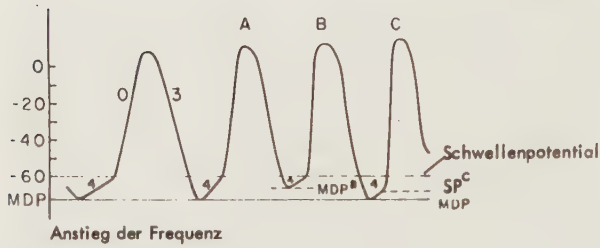
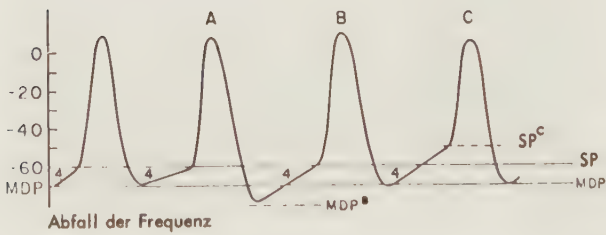


Abbildung 7: Einfluß der vagalen Stimulation auf das Aktionspotential



Sinusknoten das Ruhepotential schneller auf den Schwellenwert abnimmt und damit die Selbsterregung früher ausgelöst wird. Durch die leichtere Erregbarkeit bei gesteigerter Natriumpermeabilität kann der Strom über die Vorhoffasern die AV-Region rascher erreichen, damit zu einer beschleunigten Erregung von AV-Knoten und Purkinje-System führen, und bei direkter Weiterleitung eine schnellere Erregung der Ventrikelmuskulatur bewirken.

Fällt der Sinusknoten aus, fördert der sympathische Einfluß durch Anheben der Eigenfrequenz tiefer gelegener Zentren ausreichende Ersatzrhythmen.

Die Stimulation der kardialen Funktion durch den Parasympathikus erfolgt über die Freisetzung von Acetylcholin. Effekte der vagalen Stimulation auf die Herzfunktion sind

- Frequenzminderung der Sinusknotenentladungen und
- Erniedrigung der Erregbarkeit der AV-Verbindungsfasern (Abb. 7).

Die Überleitung der Erregungsimpulse wird dadurch verlangsamt. Eine sehr starke Stimulation des Nervus vagus kann die Impulserzeugung im Sinusknoten vollkommen anhalten und auch die Überleitung in den AV-Knoten total blockieren. In diesem Fall sistiert die Ventrikelkontraktion für 4 - 10 sec, bis dann ein Eigenimpuls im AV-Bündel mit einer Frequenz von 15 - 40 Schlägen pro Minute den Kammereigenrhythmus hervorbringt. Durch das bei der Vaguserregung freigesetzte Acetylcholin wird die Permeabilität der Fasermembran für Kalium stark erhöht, so daß ein schneller Kalium-Efflux bei behindertem Natriumeinstrom entsteht. Die dadurch verstärkte Nega-

tivität macht die Faser durch Hyperpolarisation weniger erregbar. In diesem Zustand der Hyperpolarisation, in dem bei Erregung nur kleine Strommengen erzeugt werden, wird ein Aktionspotential in den ohnehin schlecht leitenden Fasern des AV-Knotens nicht mehr ausgelöst, und so die Überleitung komplett blockiert. Hinzugefügt werden muß, daß der Sinusknoten generell und ständig unter einem dämpfenden vagalen Einfluß steht, und eine Vagusaus-schaltung zu einer Beschleunigung der Sinusknotentätigkeit führt.

III. HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN

1. Entstehung von Arrhythmien

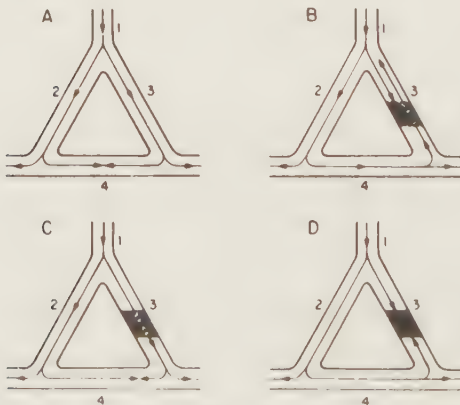
Nach Cranefield (13) sind Arrhythmien grundsätzlich durch Veränderungen der Frequenz, der Regularität oder des Ursprungsortes kardialer Impulse bedingt. Sie können außerdem durch Störungen der Erregungsleitung, die die normale Folge der Aktivierung von Vorhöfen und Ventrikel ändern, verursacht werden. Arrhythmien entstehen also aus abnormer Impulsentwicklung, der fehlerhaften Erregungsleitung oder Kombinationen von beiden. Bei der ersten Form, dem Automatietyt nach Antoni (19), entstehen Herzrhythmusstörungen durch eine vorzeitige, durch Frequenz veränderte oder auch außerhalb der normalen Zentren entstehende Erregungen, wozu sogar das Arbeitsmyokard im Extremfall fähig ist. Das Spektrum der Arrhythmien vom Automatietyt reicht von der Sinus-Tachykardie über supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen bis hin zum Flattern und Flimmern.

Die zweite pathogenetische Grundform entsteht durch Veränderung der Erregungsleitungen. Dies kann durch anormale anatomische Wege, die einen Teil der atrioventrikulären Verbindung umgehen (z.B. WPW-Syndrom), bedingt sein, häufiger aber werden sie durch lokale Verzögerungen der Impulsleitung und einen Wiedereintritt der Erregung hervorgerufen. Unter normalen Bedingungen endet ein Impuls, der vom SA-Knoten über die Vorhofmuskulatur, den AV-Knoten, das His'sche Bündel und die Purkinje-Fasern nach zeitgerechter Aktivierung der Vorhof- und Ventrikelmuskulatur geleitet wird,

in der Refraktärphase. Leitungsstörungen treten dabei auf, wenn das Aktionspotential vermindert, wenn es nur langsam ansteigt, oder wenn die Reizschwelle erhöht ist. Hierbei werden benachbarte Fasern nur verzögert und schließlich überhaupt nicht mehr erregt. Bei kompletter Blockierung wird der distale Herzteil nur über Umwege oder durch eine eigene Automatie angetrieben.

Das Konzept des Wiedereintritts (Reentry-Mechanismus) erfordert, daß der sich fortpflanzende Impuls nicht erlischt, sondern den Herzmuskel nach seiner Refraktärperiode wieder anregt. Es muß dazu ein Mißverhältnis zwischen der Länge der Erregungswelle und der Leitungstrecke bestehen oder ein Teil der Strecke durch eine unidirektionale Blockierung verlegt sein (19).

Abbildung 8: Reentry-Mechanismus



Ist der Block bei intakten Nachbarfasern nur in einer Richtung wirksam, so kann sich eine Erregung über die anterograd blockierende Strecke retrograd langsam ausbreiten und als Wiedererregung vorübergehend oder dauernd zur vorzeitigen Erregung des Herzens führen.

Ein weiterer Mechanismus besteht im verfrühten Eintreffen eines von proximal ankommenden Erregungsimpulses, der auf zwei parallel verlaufende Bahnen unterschiedlicher Refraktärität trifft. Die eine Bahn kann infolge effektiver Refraktärität blockiert sein, die andere infolge einer relativen Refraktärität nur langsam leiten. Erreicht der Impuls auf der langsam leitenden Bahn einen weiter distal gelegenen Leitungsweg, kann er die bisher refraktäre Bahn wieder vollständig erregbar vorfinden und retrograd durchlaufen. Wenn beide Bahnen eine obere gemeinsame Leitungsstrecke besitzen, kann die nun retrograd geleitete Erregung in die inzwischen erneut erregbare zweite Bahn eintreten und bei Wiederholung des Vorganges den Erregungskreis schließen. Solche Wiedereintrittsmechanismen sind dabei im Mikro- und Makrobereich möglich.

Reentry im Sinus- und AV-Knoten entstehen nach dem gleichen Schema. Da die beiden Knoten normalerweise langsame Reaktionspotentiale entwickeln, ist ein bestimmter Krankheitsprozeß zur Erzeugung dieser Phänomene nicht erforderlich. Die Zellgruppen des oberen AV-Knotens haben verschiedene Refraktärperioden. Frühe vorzeitige Vorhofimpulse, die in den Knoten hineingeleitet werden, können unerregbare Zellen in den Bereichen mit der längsten effektiven Refraktärperiode vorfinden, während sie in anderen Regionen

mit kürzeren Refraktärzeiten normal weitergeleitet werden. Das langsam leitende Gewebe wirkt unidirektional blockierend und es entsteht die Wiedereintrittsarrhythmie. Ähnliche Bedingungen können im Sinusknoten existieren.

Auch die normalerweise schnell leitenden Fasern können durch Reduzierung des transmembranären Potentials in solche mit langsamem Aktionspotential umgewandelt werden, da der starke Natriumeinstrom inaktiviert und durch einen potentialabhängigen Kalzium- und Natriumeinstrom ersetzt wird. Die verlangsamte Leitung und unidirektionale Blockierung sind dann auch hier Voraussetzung von Wiedereintrittsphänomenen. Die Veränderungen sind nicht das Ergebnis teilweiser Depolarisationen, sondern werden durch regionale Veränderungen der Refraktärperiode hervorgerufen.

Eine dritte, mehr umstrittene Form der Arrhythmie ist die Wiedererregung (19). Grenzen im Herzmuskelgewebe ruhende und depolarisierte Bezirke eng aneinander, können Ausgleichsströme auftreten, die bei ausreichender Intensität zur Erregung im ruhenden Abschnitt führen. Dies kann bei ungleichförmiger Repolarisation oder auch im Randgebiet einer ischämischen Zone vorübergehend der Fall sein.

Weitere seltenere Möglichkeiten der abnormen Erregungsbildung sind lokale Oszillationen, Repolarisationsstörungen und der Funktionswandel des gewöhnlichen Arbeitsmyokards. Lokale Oszillationen (20, 21, 22) die durch Überdosierung von Herzglykosiden entstanden sind, können durch ausreichend hohe Amplitude in den Purkinje-Fasern das Schwellenpotential erreichen

und so eine Erregung hervorrufen und weiterleiten. Bei Repolarisationsstörungen treten mehrfach Entladungen und Oszillationen vor der Beendigung der Repolarisationsphase des Aktionspotentials auf (22). Sie können das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen erklären, besonders wenn diese mit relativ kurzen Intervallen an vorangehende Schläge gekoppelt sind.

Beim Funktionswandel des Arbeitsmyokards kann die Arbeitsmuskulatur der Vorhöfe und Ventrikel diastolische Spontandepolarisationen erzeugen und, ebenso wie Schrittmacherzellen, fortgeleitete Erregungen auslösen. Unter normalen Bedingungen besitzen die den Funktionswandel auslösenden Einflüsse aber eine weitaus stärkere Wirkung auf das potentielle Schrittmachergewebe, so daß eine Wirkung auf das Myokard unterbleibt.

2. Ursachen von Arrhythmien

Zahlreich wie die Erscheinungsformen und Entstehungsmöglichkeiten der Rhythmusstörungen sind auch ihre Ursachen. Viele und bei den einzelnen Gewebearten des Herzens unterschiedliche zelluläre Membranfunktionen determinieren den geordneten Ablauf der Erregung des ganzen Herzens. Voraussetzung für die normale Reizbildung ist das optimale Ineinandergreifen einer Vielzahl von Faktoren. Ändern sich die normalen Verhältnisse, oder treten toxische Einflüsse und Myokardschäden hinzu, ist mit Störungen der Reizbildung und Erregungsleitung zu rechnen. Umfangreiche Läsionen der morphologischen Struktur bestehen dabei in vielen Fällen nicht. Häufig sind es nur mehr oder weniger flüchtige Störungen der Zellen bzw. der Membran-

funktion, die die rhythmische Herztätigkeit abändern. Als ursächliche Faktoren für Rhythmusstörungen sind drei Gründe zu unterscheiden. Zum einen können die Ursachen im Patienten selber liegen, etwa in bestehenden Vorerkrankungen u.ä. Herzrhythmusstörungen können aber auch durch die Operation bzw. durch Manipulationen des Chirurgen ausgelöst oder durch die Narkose bzw. den Anästhesisten induziert werden.

A. Beim Patienten vorbestehende Ursachen

Hier sind kardiale und extrakardiale Faktoren zu trennen.

a) Kardiale Faktoren:

Alle kardialen Erkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit mit und ohne Infarkt, die degenerativen und entzündlichen Erkrankungen des Myokards, die erworbenen und angeborenen Vitien können zu Rhythmusstörungen führen.

b) Extrakardiale Faktoren:

Die Störungen der Lungenfunktion bei primären Lungenkrankheiten mit ihrer Sauerstoffminderversorgung des Körpergewebes führen auch zur Hypoxie des Myokards. Die Verminderung der O_2 -Transportkapazität bei Oligämie oder Anämie erzeugt gleichartige Veränderungen. Metabolische Veränderungen und Stoffwechselstörungen mit konsekutiv veränderten Elektrolyten, besonders mit Veränderung des Serum-Kalium-Spiegels und Abweichungen des Säure-Basen-Haushaltes führen über eine Störung der Homöostase zu einer Änderung des subtilen elektrophysiologischen Gleichgewichts der Herzzellen und dadurch zu Rhythmusstörungen.

Ein vorbestehender Volumenmangel führt über Blutdruckabfall und Katecholaminfreisetzung zu Tachykardien und Arrhythmien. Das Phäochromozytom als endokrin aktive Krankheit kann durch schubweises Freisetzen von Katecholaminen zu erheblichen Blutdruckschwankungen führen und über hypo- und hypertensive Krisen kreislaufwirksame Alterationen der Schlagfolge während der hormonaktiven Phase des Tumors erzeugen. Die Hyperthyreose führt über den erhöhten Thyroxinspiegel zur Tachykardie und Hypertension. Das Karzinoidsyndrom mit seinen anfallsweise auftretenden vaskulären Hautphänomenen kann zu schweren Blutdruckveränderungen mit primärem Anstieg und nachfolgendem exzessiven Abfall führen und Rhythmusstörungen bewirken.

Aber auch funktionell vegetative Ursachen, besonders der gesteigerte Sympathikotonus oder ein erhöhter Vagustonus, vor allem in Kombination mit parasymphathikomimetisch wirkenden Medikamenten, können zu erheblichen Dysrhythmien beitragen.

B. Durch Operation und Manipulation des Chirurgen ausgelöste Ursachen

Außer durch die während der Operation bedingten Blutverluste mit Volumenmangel und daraus resultierender Tachykardie, werden eine Anzahl von Rhythmusstörungen durch die Operation hervorgerufen. Operationen an vielen Organen führen durch Reizung von parasymphathischen Nervenendigungen - z.B. bei intraabdominellen Eingriffen durch Zug am Peritoneum, bei Operationen im Bereich des Carotissinus oder bei Tonsillek-

tomien – zu vagalen Afferenzen, die zur Bradykardie führen. Direkte Einflüsse auf das Reizleitungssystem bei kardialen Eingriffen führen zu polytopen ventrikulären Extrasystolen. Die Manipulationen können zur Hypoxie und dadurch wieder zu ischämischen Organschädigungen auch am Herzen führen. Bei Zug am Lungenhilus wird eine Adrenalinausschüttung hervorgerufen und damit eine Schlagunregelmäßigkeit, ja sogar Kammerflimmern ausgelöst. Durch vagalen Einfluß können Blockbilder entstehen und zur Asystolie führen.

Operationen im Mund-Kiefer-Hals-Bereich, in der hinteren Schädelgrube, in der Nachbarschaft von Brücke, Medulla oblongata und den Kernen und Wurzeln des 5., 9. und 10. Gehirnnerven führen zu Herzrhythmusstörungen. Auch extremer Zug oder Druck am Auge löst über die Reflexbahn Trigemino-Vagus einen okulokardialen Reflex aus, der über eine Bradykardie bis zur Asystolie gehen kann.

Manipulationen an der Nebenniere, besonders beim Phäochromozytom, oder die Entfernung von thyreotischen Strumen bringen eine erhebliche Einschwemmung von Katecholaminen bzw. Thyroxin mit sich und damit Blutdruckkrisen, Pulsfrequenzanstiege und Rhythmusstörungen.

Die lokale Applikation von vasokonstriktorischen Substanzen durch den Operateur, besonders in Kombination mit bestimmten Narkosemitteln, erzeugt durch Verkürzung der Refraktärphase mit Beschleunigung der Spontandepolarisation Rhythmusstörungen.

Die Kompression der großen Gefäße führt zu schnellen Blutdruckschwankungen, die dann als auslösende Ursache für die Rhythmusstörungen verantwortlich sind. Auch die beabsichtigte oder unbeabsichtigte Absenkung der Temperatur kann zu Vorhofflimmern, ventrikulären Extrasystolen und Kammerflimmern führen. Ein Temperaturabfall auf 32 bis 27° C beeinträchtigt vorgeschädigte Herzen. Temperaturen unter 27° C verursachen auch bei gesunden Herzen Kammerflimmern. Ursachen sind die Verlängerungen der Überleitungszeit und die Depression des Sinusknotens, sowie der Ersatz durch niedere Schrittmacher mit Reentry-Mechanismen.

C. Durch Narkose und Manipulation des Anästhesisten ausgelöste Ursachen

Die zu oberflächliche Narkose kann über Schmerzreiz und Streßreaktionen mit erhöhtem Sympathikotonus und unter Adrenalinausschüttung ebenso wie die zu tiefe Narkose mit ihrer Depression des Herzens erhebliche Rhythmusstörungen verursachen.

Arrhythmien können auch durch eine Hypoxie während der Einleitung und Durchführung einer Narkose hervorgerufen werden. Durch EKG-Veränderungen und hämodynamische Störungen wird eine Erniedrigung des arteriellen Sauerstoffdrucks und somit die O_2 -Versorgungskrise klinisch deutlich. Dabei stellt auch eine kurze Hypoxie, abgesehen von der direkten Schädigung auf die Zellen parenchymatöser Organe, eine Streßsituation dar, die zu einer starken Adrenalinausschüttung führt (23, 24).

Trotz zahlreicher Untersuchungen bleiben über den möglichen Freisetzungsmechanismus des Adrenalins erhebliche Widersprüche bestehen. Von einigen Autoren wird die Rolle der Nebenniere auf die sympathische Reaktion (25, 26) als wesentlich, von anderen nur als gering (27) eingestuft. Kohler u.a. (28) nehmen an, daß die Hypoxie zu einer erhöhten sympathischen Stimulation des Herzens über die Chemorezeptoren der Aorta und Carotis führt. Andere Untersuchungen (29) belegen einen direkten Effekt der Hypoxie auf den Hirnstamm mit seinen vasomotorischen Zentren. Es steht aber sicher fest, daß eine schwere Hypoxie feststellbare Einwirkungen auf isoliertes Herzgewebe besitzt und auch beim Fehlen jeder sympathischen Stimulation zu Arrhythmien führt. Der Sauerstoffmangel der Zellen führt zu einem intrazellulären Kaliumverlust und gleichzeitig findet sich wegen der mangelhaften oder fehlenden Funktion des aktiven Ionentransportmechanismus eine Natrium- und Chloranreicherung. Die Verkleinerung des Kaliumgradienten führt als erste Auswirkung zu einer Plateauverkürzung durch Vergrößerung der Neigung in der Phase 2 des Aktionspotentials. Entsprechend erfolgt eine Verkürzung der Refraktärperiode mit Abnahme des Ruhe- und Aktionspotentials. Es kommt zur Annäherung des Ruhewertes an den Schwellenwert, was mit einer Zunahme der Reizbildungsfrequenz wegen der verkürzten Entwicklungszeit des Schrittmacherpotentials gleichbedeutend ist. Gleichzeitig wird die Erregbarkeit gesteigert, die Erregungsleitung durch das reduzierte Aktionspotential und eine herabgesetzte Depolarisationsgeschwindigkeit verlangsamt und die Refraktärdauer weiter verkürzt.

Die Gesamtheit dieser Erscheinungen bedeutet für das Herz eine erhöhte Neigung zur Extrasystolie und zum Flimmern (30, 31, 32). Auch die Hyperkapnie ist eine häufige Ursache für auftretende Arrhythmien. Unter Spontanatmung bei Verwendung sauerstoffreicher Gasgemische wird sie wegen der fehlenden Zyanose oft nicht erkannt. Auch die beim wachen Patienten auftretende Tachykardie und Hypertension (33), häufig das einzige Warnzeichen der CO_2 -Überladung, fehlen beim narkotisierten Patienten oder sind zumindest stark abgeschwächt. Ihre Häufigkeit und Bedeutung wurde von Price u.a. sorgfältig untersucht. Die Autoren konnten zeigen (34, 35), daß eine Kombination von Zyklopropan und Kohlendioxyd immer Arrhythmien erzeugt. Der arterielle CO_2 -Schwellenwert war dabei der Zyklopropankonzentration umgekehrt proportional. Ähnliche Untersuchungen wurden mit Halothan durchgeführt (36). Bei einem mittleren arteriellen PCO_2 von 92 Torr als Schwellenwert wiesen die Autoren nach, daß die CO_2 -Vermehrung den Plasmakatecholaminspiegel erhöht und die Einwirkung eines erhöhten Sympathikotonus für die Arrhythmien verantwortlich ist.

Der Mechanismus, der diesen Arrhythmien zugrunde liegt, wurde an Katzen genauer untersucht (37). Bei Verwendung von Halopropan, einem außerordentlich starken arrhythmogen wirkenden Kohlenwasserstoff, und 10 % CO_2 im Einatemgasgemisch traten in 99 % aller Fälle Arrhythmien auf. Diese Rhythmusstörungen ließen sich weder durch Blutdrucksenkung, bilaterale Adrenalektomie oder Vagotomie, noch durch Atropin verhindern. Auch die Decerebration oder die Gabe von Hydergin zeigten keine Wirkung.

Auch die Senkung des zerebralen und myokardialen Katecholaminspiegels mit Reserpin allein verhinderte die Arrhythmien nicht. Nur eine beidseitige Adrenalectomie und die langzeitige Reserpinvorbereitung verhinderte die experimentelle CO_2 -Halopropan-Arrhythmie. Eine Beteiligung des vegetativen Nervensystems an der Entstehung dieser Schlagunregelmäßigkeiten muß deshalb angenommen werden. Da jedoch auch durch die Entfernung von Pons und Medulla oblongata, aber nicht nur durch interkolleculare Decerebration, die Arrhythmien zu beseitigen sind, muß die Freisetzung der Katecholamine durch eine durch die respiratorische Acidose bewirkte Stimulation des Vasomotorenzentrums im Hirnstamm über eine erhöhte sympathische Erregung verursacht werden.

Hält eine Hyperkapnie längere Zeit an, verschwinden die Dysrhythmien. Dies wird durch eine Adrenalin-tachyphylaxie ausgelöst, die zu einer Depression der Rezeptoren am Herzen führt, und einen inhibitorischen Effekt auf die Myokarderregung bis hin zur Asystolie bewirkt. Bei einem Übergang von der Hyperkapnie zur Normokapnie können wieder Arrhythmien auftreten, da die Depression der Katecholaminrezeptoren plötzlich aufgehoben und der noch erhöhte Katecholaminspiegel wieder wirksam werden kann (Posthyperkapnoisches Phänomen).

Zusätzlich können respiratorische und metabolische Acidosen und Alkalosen über entstehende Veränderungen des Elektrolythaushaltes Rhythmusstörungen verursachen. Die Acidose führt beim Abfall des pH-Wertes bzw. bei Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration im extrazellulären Raum zu einem

verstärkten Austausch von Wasserstoff- und Kaliumionen durch die Zellmembran. Dies disponiert zur Hyperkaliämie, die durch vermehrten Wasserstoffionenverlust über die Niere bei entsprechend verminderter Kaliumabgabe zusätzlich gefördert wird.

Die Reizbildung und Erregbarkeit des Myokards bei einer Acidose entspricht im allgemeinen der der Hyperkaliämie. Im Gegensatz dazu führt die Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration bei der Alkalose intrazellulär zu einer Anreicherung mit Kaliumionen. Durch den Karboanhydrasemechanismus kann eine Hypokaliämie erzeugt werden; bei der metabolischen Alkalose durch eine vermehrte Ausscheidung von Kalium, bei der respiratorischen Alkalose durch eine verstärkte Ausscheidung von Bicarbonat.

Da die normale Funktion der Herzzellen von den zyklischen Ionenbewegungen, besonders von Kalium, Natrium und Kalzium, abhängt, ist es nicht überraschend, daß Veränderungen der Mengenverhältnisse oder Konzentrationsveränderungen Störungen der Homöostase des Ionengefüges und damit kardiale Arrhythmien verursachen können (38, 39, 40, 41).

Niedrige extrazelluläre Kaliumwerte erhöhen das Membranpotential. Die Amplitude des Aktionspotentials nimmt zu. Das Plateau wird verkleinert oder aufgehoben. Die Gesamtdauer des Aktionspotentials ist jedoch verlängert, da die Phase 3 im Sinne eines verstärkten Nachpotentials verzögert abläuft. Dies ist wahrscheinlich auf eine verminderte Kaliumpermeabilität zurückzuführen, die wiederum den Natriumeinstrom und damit eine ge-

steigerte Automatie begünstigt. Die Natriumanreicherung vermindert den Diffusionsgradienten und damit den depolarisierenden Natrium-Influx. Die Hypokaliämie mit zellulärer Natriumanreicherung verursacht eine verlangsamte Depolarisation, eine herabgesetzte Leitungsgeschwindigkeit und eine verkürzte absolute Refraktärität. Diese Bedingungen können zu supraventrikulären und ventrikulären Rhythmen bis zum Flimmern führen. Auch das Arbeitsmyokard kann wegen der gesteigerten Automatizität Schrittmacherpotentiale entwickeln.

Eine Hypokaliämie verstärkt außerdem die Toxizität von Digitalisglykosiden und kann so zur Entstehung oder zur Verstärkung von Rhythmusstörungen beitragen.

Hypokaliämien werden beobachtet bei

- Dialysepatienten
- familiären periodischen Paralysen
- erhöhten Aldosteronspiegeln
- diuretischer Therapie mit Thiaziden, Ethacrynsäure, Furosemid, Quecksilberdiuretika, Karboanhydrasehemmern
- Anoxie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Intestinalobstruktion, Fisteln mit Drainage der Darmflüssigkeit, gastral Absaugung, verlängerter parenteraler Ernährung ohne adäquate Kaliumergänzung.

Hohe extrazelluläre Kaliumkonzentrationen vermindern die Membranpotentiale. Dadurch wird die Steilheit und die Amplitude des Aktions- und Überschußpotentials verkleinert und damit die Leitung verschlechtert. Durch den veränderten Kaliumgradienten wird die Kaliumpermeabilität erhöht und der Kalium-Efflux vergrößert. Das verkürzt die Refraktärdauer und verstärkt die Repolarisation. Durch die Entstehung der Schrittmacherpotentiale wird auch die spontane Reizbildung gehemmt. Beeinflussungen des Sinusknotens, verschlechterte Leitung im Vorhof und AV-Knoten können zur Sinusbradykardie oder Blockbildung, bei extremer Erregungs- und Leitungshemmung zur Asystolie führen. Die Verlangsamung der Leitung im His-Purkinje-System und in der Ventrikelmuskulatur begünstigen Wiedereintrittsphänomene und können ventrikuläre Tachykardien erzeugen und im Flimmern enden.

Hyperkaliämien werden beobachtet bei

- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Nierenschaden
- unbehandelte Ketoacidose
- Sichelzellenanämien
- diuretische Therapie mit Aldaktone und Triamterene
- multiple Transfusionen von Blutkonserven
- Succinylcholingaben bei Patienten mit Verbrennungen, Multitraumen, Wirbelsäulenverletzung, Hemiplegie oder Paraplegie (42, 43, 44, 45)

Bei diesen Patienten kann Succinylcholin das Kalium um 6 bis 7 mVal pro Liter erhöhen.

Veränderungen des Natriumgehaltes, die am isolierten Herzen von Hunden und Kaninchen untersucht wurden, führten zu einer Vergrößerung der diastolischen Depolarisationswerte bei Purkinje-Fasern von Hundherzen, aber zu keinen Veränderungen am Kaninchenvorhofknoten bei Perfusion mit hoher Natriumkonzentration. Die Aktionspotentiale und die Depolarisationswerte vergrößerten sich ohne Veränderung der transmembranären Ruhespannung in den Vorhof-, Ventrikel- und Purkinje-Fasern.

Beim intakten Tier und beim Menschen führen erhöhte Natriumkonzentrationen zu einer Verstärkung der kardialen Erregbarkeit und zu einer Beschleunigung des Aktionspotentialanstieges. Umgekehrte Verhältnisse finden sich bei vermindertem Natriumgehalt. Bei intraventrikulären Ausbreitungsstörungen, die durch Kalium entstanden sind, verkürzt Natrium die QRS-Dauer und wirkt so der Entstehung von Kammerflimmern oder Asystolie bei Kaliumintoxikation entgegen. Die Wirkungen von Erhöhung und Verminderung der Plasmanatriumkonzentration auf den kardialen Rhythmus sind im übrigen klinisch unbedeutend und kaum relevant.

Ebenso hat Kalzium innerhalb der Serumkonzentrationen, die mit dem Leben vereinbar sind, nur einen geringen Einfluß auf die Herzfähigkeit. Ein erhöhter Kalziumwert vergrößert die myokardiale Konzentrationskraft und verkleinert die Erregbarkeit der Purkinje-Fasern durch Erniedrigung der transmembranären Schwellenspannung ohne Veränderung der Ruhespannung oder des Membranwiderstandes. Er verkleinert das Plateau des Aktionsstroms (32). Die vergrößerte Kalziumkonzentration extrazellulär

erhöht die Frequenz der Depolarisation auf Reize bei jeder gegebenen transmembranären Spannung. Die Phase 4, Depolarisation in Purkinje- oder sinoatrialen Knotenfasern, bleibt unverändert (46).

Niedriges Kalzium dämpft die Kontraktion und erhöht die kardiale Erregbarkeit durch Vergrößerung der transmembranären Schwellenspannung. Es vergrößert die Plateaubildung und verändert ebenfalls die Phase 4 nicht. Im Tierexperiment lassen sich bei Hypokalzämien QRS-Komplexveränderungen, Extrasystolen und schließlich Kammerflimmern beobachten. Beim Menschen lassen sich QT-Dauerverkürzungen, gesenkte ST-Strecken und Amplitudenverkleinerungen von P- und T-Wellen beobachten. QRS- und PR-Verlängerungen finden sich nur bei schweren Hyperkalzämien. Sie können zu Sinusbradykardien und Asystolien führen. Rhythmusstörungen bei Hypokalzämien sind unter klinischen Bedingungen nicht bekannt. Eine Hypokalzämie kann wahrscheinlich durch Verlängerung der Refraktärzeit supraventrikuläre und ventrikuläre ektopische Schläge unterdrücken.

IV. EINWIRKUNGEN VON MEDIKAMENTEN

Eine wesentliche Ursache für das Auftreten von Arrhythmien liegt in den zur Anästhesie verwendeten Medikamenten. Diese Mittel wirken außerordentlich unterschiedlich auf die verschiedenen Strukturen des Herzens, so daß es zweckmäßig erscheint, die unterschiedlichen Einwirkungsmöglichkeiten darzustellen. Grundlegende Informationen wurden dabei von den einzelnen Untersuchern durch den Gebrauch von Mikroelektroden an einzelnen Herzzellen, durch die Verwendung isolierter vollständiger Herzmuskelpräparate, und an den intakten Organismen gewonnen. Hier wurde besonders die Einwirkung auf die Impulsleitung und die Impulsbildung untersucht. Die am Tier unter experimentellen Bedingungen durchgeführten Untersuchungen lieferten dabei Informationen, die klinischen Situationen näher kommen. Am Menschen selbst sind diese Untersuchungen außerordentlich schwierig, da gleichzeitig viele verschiedene Einflüsse bestehen und einzelne Untersuchungen, wie Messungen an einzelnen Herzzellen, überhaupt nicht, oder andere Befunde nur mit eingreifenden Methoden, wie der His-Bündel-Elektrokardiographie, erreicht werden können.

1. Inhalationsnarkosemittel

1.1 Halogenierte Mittel

a) Halothan

Bei Verwendung von Halothan findet sich eine deutliche negativ chrono-

trope Wirkung auf die Vorhofknotenfasern, mit einer zunächst geringen Verminderung der langsamen diastolischen Depolarisation (Phase 4) und einem Anstieg des Schwellenwertes (47). Diese Wirkung ist streng konzentrationsabhängig und bei verschiedenen Spezies unterschiedlich. Bei steigender Konzentration des Narkosemittels verringert sich unter einer zunehmenden Verminderung der Steilheit der Phase 4 das maximale diastolische Potential, der Überschuß und die Amplitude. Dadurch tritt eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer ein (48). Bei 4 % Halothan, der klinisch höchstzulässigen Konzentration im Einatem-Gasgemisch, ergibt sich eine weitere Reduzierung des maximalen diastolischen Potentials, des Überschußes und der Amplitude, bis zum völligen Stillstand der Faser. Diese Effekte sind durch Auswaschen des Halothans vollständig reversibel.

An Vorhoffasern von Kaninchen (49) fällt der Überschuß ebenfalls signifikant ab. Die Repolarisation ist mäßig verlängert, merkbare Veränderungen des Ruhepotentials oder der Amplitude des Aktionspotentials sind jedoch nicht feststellbar.

Atlee und Rusy (50) fanden bei Hunden mit Hilfe der Katheter-Elektrokardiographie eine konzentrationsabhängige Depression der AV-Knotenüberleitung. Die Verminderung der Überleitungsgeschwindigkeit war dabei innerhalb des Vorhofs und im AV-Knoten am ausgeprägtesten nachweisbar. Eine schnelle Vorhofstimulation verlangsamte die AV-Überleitung, was wahrscheinlich auf das Eintreffen eines vorzeitigen Im-

pulses auf den AV-Knoten während der absoluten Refraktärphase zurückzuführen ist. Dies führt dann zu einer Unterbrechung der Impulsübertragung und zu einer verlangsamen oder geringeren Überleitung. Eine Vagusblockade ändert diesen Befund nicht signifikant (51).

Die Einwirkung von 1% Halothan auf nicht stimulierte Purkinje-Fasern des Hundes zeigt in vitro ein unverändertes Ruhepotential und keine Wirkung auf die langsame diastolische Depolarisation. Hauswirth (49) fand bei Verwendung von 1 % Halothan dagegen einen Anstieg des Ruhepotentials und eine Erniedrigung von Überschuß und Aktionspotentialdauer an den Purkinje-Fasern des Schafes.

Die intraventrikuläre Überleitung wird durch Halothan in einem geringeren Ausmaß gedämpft als die Überleitung durch den AV-Knoten (49). Die leichte Depression der ventrikulären Automtizität konnte dabei an Einzelzellen (51, 52) und an intakten Tieren (52, 53) gezeigt werden. An Ventrikelzellen des Schafes fand sich bei 2 % Halothan das Ruhepotential anscheinend unverändert, der Überschuß signifikant vermindert, die Aktionspotentialdauer reduziert, und die effektive Refraktärperiode verkürzt. Die Amplitude der Phase 0 war erniedrigt. Die Effekte von Halothan auf die Phase 4 (Depolarisation) sind dabei einem antidysrhythmischen Mittel ähnlich. Halothan kann die Toxizität von Digitalisglykosiden reduzieren (54, 55) und die Stimulation ektopischer Schrittmacher unterdrücken (56, 53, 57).

b) Methoxyfluran

Beim intakten nichtprämedizierten Hund erzeugt Methoxyfluran eine ebenfalls dosisabhängige Verlängerung der funktionellen Refraktärperiode des AV-Leitungssystems, die unabhängig von parasymphatischen Einflüssen ist (58).

An nicht erregten Purkinje-Fasern wurde bei 1 % Methoxyfluran das Ruhepotential geringfügig weniger negativ, ohne jedoch eine Automtizität zu entwickeln (51). In spontan aktiven Fasern verursachte eine Konzentration von 0,5 bis 1 % einen deutlichen Anstieg der Frequenz, hauptsächlich veranlaßt durch einen raschen Anstieg in der Phase 4 (Depolarisation). Diese Kombination von primärer Schrittmacherdämpfung und sekundärer Schrittmacherstimulation kann das Überwechseln der Schrittmacheraktivität zum ventrikulären Leitungssystem (59, 60) begünstigen.

c) Enflurane

Über die Wirkung der weiteren halogenierten Narkosemittel finden sich nur sehr wenige Informationen. Krishna und Paradise (61) berichten über die Wirkung von Enflurane auf den isolierten Vorhof der Ratte. Enflurane löst dabei einen dosisabhängigen positiv chronotropen Effekt von geringerer Größe wie Methoxyfluran oder Diaethyläther aus. Atlee (62, 63) fand am spontan schlagenden und zunehmend stimulierten Vorhof des Hundeherzens mit Hilfe der His-Bündel-Elektrokardiographie eine verschlechterte Leitung durch den AV-Knoten bei

steigenden Konzentrationen, während die Wirkung auf die Leitungen im His-Purkinje-System und in der Ventrikelmuskulatur nur minimal war. Die spontane Frequenz veränderte sich nur gering mit zunehmender Tiefe der Anästhesie. Dies stimmt mit den Arbeiten anderer Autoren (64, 65, 66) gut überein.

Iwatsuki und Mitarbeiter (67) fanden eine Abnahme der Dauer und Intensität der Aktivität am isolierten Herzmuskel bei einer vorgegebenen zeitlichen Stimulation. Möglicherweise verursacht Enflurane Veränderungen der Ionenbewegung von Natrium, Kalium und Kalzium durch die Zellmembran während der elektromechanischen Koppelung.

1.2 Nichthalogenierte Anästhetika

a) Lachgas

Das älteste und wohl am häufigsten verwendete Anästhetikum zeigt keine signifikanten Einwirkungen auf die elektrische Aktivität des Herzmuskels. Es finden sich keine Veränderungen der Herzfrequenz, des Rhythmus oder des Auswurfvolumens, solange Hypoxie und CO_2 -Anstieg oder eine Katecholaminfreisetzung vermieden werden können. Unter Lachgas verändert sich die Empfindlichkeit des Carotissinus beim Menschen nicht (33); jede myokardiale depressive Wirkung fehlt (68), und auch sonstige kardiale Effekte können durch Lachgas nicht hervorgerufen werden (69). Die Pulsfrequenz und der Blutdruck bleiben unverändert. Eine schmerzhaft stimulierte Reaktion kann jedoch einen vorüber-

gehenden Anstieg beider erzeugen. Eine Änderung des Venendrucks tritt nicht auf, eine Erweiterung der peripheren Gefäße ist an den Gliedmaßen festzustellen.

b) Zyklopropan

Anders als beim Lachgas findet sich beim Zyklopropan, das in Deutschland keine Rolle spielt, eine erhebliche Auswirkung auf das kardiovaskuläre System und dabei besonders auf die elektrischen Vorgänge am Herzen. Dysrhythmien sind außerordentlich häufig. Wenn auch eine direkte Wirkung des Zyklopropan auf den Sinusknoten anscheinend fehlt (70, 71), erhöht es die Steilheit der Phase 4 (Depolarisation) bei Adrenalin-gabe erheblich und beschleunigt die Repolarisation des Plateaus der Phase 2 des Purkinje-Faser-Aktionspotentials. Diese Reaktionen sind die Ursache der auftretenden Rhythmusstörungen. Betarezeptorenblocker wirken diesen Reaktionen entgegen.

Die Zyklopropaneffekte werden wesentlich von der Höhe des Kalziumspiegels beeinflusst (72). Eine Herabsetzung des Kalziumspiegels vermindert oder verhindert eine schnelle Repolarisation, eine Vermehrung der Kalziumionen stärkt die Einwirkung auf die Repolarisation und erhöht Schnelligkeit und Größe der diastolischen Depolarisation. Das Zyklopropan – als klassisches Mittel zur Erzeugung von Arrhythmien bei Tierexperimenten und auch beim Gebrauch am Menschen – führt in geringer Konzentration zur Bradykardie und Hypertension. Es stimuliert beim Menschen das Freisetzen von Norepinephrin bei erhöhter sympathischer

Aktivität. Die entstehenden Tachykardien führen zur Blutdrucksteigerung, die dann wieder eine Reflex-Bradykardie verursacht. Auch eine parasympathische Stimulation durch das Narkosegas ist denkbar, da durch Atropingabe eine Frequenzbeschleunigung erzielt werden kann (73).

Tachykardien, die durch einen ansteigenden PaCO_2 erzeugt wurden, waren durch 25 bis 30 % Zyklopropan aufzuheben. Price (74) und Garfield (75) haben an Hunden gezeigt, daß Zyklopropan ganglienblockierende Eigenschaften hat, folglich kann eine ansteigende präganglionäre sympathische Aktivität einen Herzfrequenzanstieg nicht induzieren.

Zyklopropan ist jedoch auch ein sympathisches Stimulans und seine Wirkung auf die Herzfrequenz muß nicht durch einen CO_2 -Anstieg bedingt sein. Jeder Anstieg im vagalen Tonus durch Zyklopropan würde chronotrope Reize blockieren (76). Außerdem wird unspezifisch durch jede Allgemeinanästhesie die zentralstimulierende Reaktion auf CO_2 unterdrückt. Anderson (77, 78, 79) fand, daß Zyklopropan in relativ niedriger Dosierung den aktiven Natriumtransport anregt und zu Hyperpolarisation führt, im Gegensatz zu Halothan, das in allen Konzentrationen den Natriumtransport hemmt und Depolarisationen erzeugt.

1.3 Intravenöse Mittel

a) Barbiturate

Barbiturate sind immer noch für die Einleitungsphase von wesentlicher Bedeutung. Die Eigenwirkung dieser Mittel auf die Herztätigkeit ist nur bei richtiger Dosierung und Verabreichung gering. Die Barbiturate erhöhen als negativ inotrope Mittel zunächst die Herzfrequenz (80), die Frequenzeinstellung ist dabei blutdruckabhängig. Dieser Frequenzanstieg geht im EKG mit einer erhöhten Zunahme der T-Welle einher und ist nach Rollason (81) u.a. mehr durch einen Blutdruckabfall als durch das Mittel selbst bedingt. Besonders bei kleinen zahnärztlichen Eingriffen kann mit gering dosiertem Barbiturat (Methohexital) eine deutliche Sinustachykardie auftreten. Ungewöhnlich sind dabei aber signifikante EKG-Veränderungen (82, 83).

Ein Teil des Frequenzanstieges wird auf die Verminderung der Baroreflexempfindlichkeit, der Beeinflussung der vagalen Bremse zurückgeführt (84). Das Hypnotikum beeinflusst dabei zunächst dämpfend die zentrale Kontrolle der Zirkulation (85), die AV-Überleitungszeit wird verlängert (86), dadurch können bestehende Extrasystolen beseitigt werden.

Alle Barbiturate zeigen gleichförmig nur wenig ausgeprägte Wirkungen auf die kardialen Schrittmacher. Nur bei schneller Injektion oder bei Überdosierung in der Zeiteinheit kommt es zu einer hohen Inzidenz von Arrhythmien (87). Auch Collins (88) ist der Meinung, daß eine langsame

Einleitung keine wesentlichen oder signifikanten elektrokardiographischen Veränderungen erzeugt. Ektopische Schläge oder auftretende Arrhythmien gleich welcher Art oder ein auftretender kardiovaskulärer Kollaps seien im allgemeinen sekundär auf die durch die Atemdepression entstehende Hypoxie zurückzuführen.

Bei der direkten Injektion des Barbiturats in einer höheren Dosis direkt in die Sinusknotenarterie erzeugt Natriumpentobarbital eine negativ chronotrope Reaktion mit sinu-atrialem Block und AV-Knoten-Rhythmus (89). Diese Bradykardie war weder durch Atropin noch durch Beta-Blocker aufhebbar, war aber teilweise durch Norepinephrin antagonisierbar.

Untersuchungen an isolierten Herzmuskelfasern haben gezeigt, daß die beginnende Repolarisation, die einem Aktionspotential folgt, schneller, und die spätere Repolarisation nach Pentothal verlangsamt auftritt. Eine Abnahme des Natriumgewinns und des Kaliumverlustes ist nach Pentobarbital an isolierten Ventrikelmuskelstreifen des Kaninchens beobachtet worden (90).

Bei Untersuchungen der Wirkung von Barbituraten auf die Digoxin-Toxizität am intakten Hund war die Digoxin-Menge, die zur Erregung einer ventrikulären Automtizität ausreicht, durch das Schlafmittel im Gegensatz zu Halothan nicht verändert.

b) Etomidate

Ein neu eingeführtes relativ atoxisches Hypnotikum aus der Stoffklasse der Schlafmittel mit Imidazolcarboxylatstruktur erweist sich bei Tierversuchen und klinischen Untersuchungen bei intravenöser Verabreichung als ein sicheres kurzwirkendes und sehr starkes Hypnotikum.

Die tierexperimentelle und klinische Erprobung lassen für das Mittel im Vergleich zu anderen gebrauchten intravenösen Narkotika eine außerordentlich geringe zirkulatorische Nebenwirkung erkennen (91). Vergleichende hämodynamische Untersuchungen zeigen, daß es eine sehr schnelle Einleitung der Anaesthetie mit minimalen kardiovaskulären und respiratorischen Veränderungen erzeugt.

In klinischen Dosen sind zwar Puls und Blutdrucksteigerungen zu beobachten, die aber ohne Bedeutung für das Gesamtkreislaufverhalten sind. Das geringe Ansteigen der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens und des Schlagvolumens führen zu einem gleichzeitigen Abfall des Aortendruckes und des peripheren Widerstandes. Der mittlere Pulmonalarteriendruck zeigt dabei als einziger Kreislaufparameter ein dosisabhängiges Verhalten. Bei hohen und höchsten Dosen (3,2 - 6,4 mg/kg KG) fand sich ein deutlicher Anstieg der Herzfrequenz, des Pulmonalarteriendruckes und des linksventrikulären enddiastolischen Druckes bei Verminderung von dp zu dt_{max} (92). Über Arrhythmien oder Dysrhythmien wird nicht berichtet. Die *in vitro* Pharmakologie zeigt keinen Anhalt für Myotoxizität auf den Herzmuskel. Alle Parameter des Herzens

bleiben innerhalb der normalen Grenzwerte (93). Mit der Mikroelektrodenteknik konnte gezeigt werden, daß bei Verwendung von Hypnomidate keine Veränderungen der elektrophysiologischen Variablen am isolierten Papillarmuskel oder den Herzohren verschiedener Tierpezies und keine Veränderungen der Leitung in dem Purkinje-Fasersystem verursacht wurden (94). Es zeigt sich dabei keine Wirkung auf die Kalziumreaktionskurven am isolierten Papillarmuskel der Katze. Hypnomidate verändert nicht die schnelle Natriumleitung in Purkinje-Fasern (95). Eine Freisetzung von Histaminen findet gleichfalls nicht statt.

c) Ketamin

Bei klinischer Anwendung von Ketamin wird immer wieder eine Frequenzsteigerung um 20 % und mehr über dem Ausgangswert nach i.v.-Injektion beschrieben (96, 97, 98, 99, 100, 101). Traber u.a. (100) stellten fest, daß am Herz-Lungen-Präparat eine Frequenzerhöhung unterblieb. Sie nahmen daher an, daß die positiv chronotrope Wirkung nicht einer direkten kardialen Wirkung entsprach. Außerdem konnte gezeigt werden, daß die auftretende Tachykardie durch Hexamethonium oder eine kombinierte vagale und alphaadrenerge Blockade mit Atropin und Phentolamin völlig blockiert wurde (102, 103). Betaadrenerg blockierende Mittel waren dagegen wirkungslos.

Aufgrund dieser Befunde führten die Autoren die kardiale Stimulation auf zentrale sympathische Erregung und parasympathische Hemmung zurück. Gleichzeitig beobachteten sie eine vagolytische Wirkung des Ketamins. Sie fanden bei einem Patienten mit einer hohen Querschnittslähmung (C 8) und einer funktionellen Vagotomie durch 2 mg Atropin i.v. keine Veränderung in der Pulsfrequenz. Dieses Verhalten würde die Schlußfolgerung Trabers unterstützen.

Takki (104) und andere Untersucher (105, 106) haben über einen Anstieg der Plasmakatecholamine nach Ketamingabe berichtet. Ivankovich und Mitarbeiter (107) und Arbeiten von Slogoff (108) scheinen das zu bestätigen. An einem Tiermodell, an dem zentrale und periphere Medikamentenwirkungen zu unterscheiden waren, konnten sie nachweisen, daß die Auswirkungen von Ketamin am Herz-Kreislauf-System das Ergebnis einer stimulierenden Wirkung auf das Zentralnervensystem darstellt. Im Gegensatz zu Dowdy und Kaya (109) konnten sie jedoch nicht zeigen, daß es sich dabei um eine Ketamin-Wirkung auf die Barorezeptoren handelt.

Beim Menschen wird mit der Frequenzerhöhung häufig ein Blutdruckanstieg, sowie eine Erhöhung des Herzminutenvolumens beobachtet (110, 101, 105). Dabei kann das Schlagvolumen unbeeinflußt bleiben, allerdings auch erhöht sein, wie andere Untersuchungen zeigen.

Ketamin erhöht die Toleranz für Digitalis, wenn es vor und nach dem Auftreten von Intoxikationserscheinungen verabreicht wird (111). Dieser Befund überrascht, da bei digitalisierten Patienten ein erhöhter Sympathikotonus eine Digitalisintoxikation erzeugen kann (46).

Dowdy und Kaya (109) zeigten am isolierten Herzpräparat, daß Ketamin einen negativ inotropen Effekt und eine verlängerte funktionelle Refraktärperiode erzeugt, die eine charakteristische Auswirkung von chinidinähnlich wirkenden Medikamenten ist. Bei mit Halothan narkotisierten Hunden und epinephrininduzierten ventrikulären Tachykardien führte Ketamin diese in einen normalen Rhythmus zurück.

Die antiarrhythmische Eigenschaft des Ketamins ist möglicherweise der Hauptfaktor bei der Umsteuerung der digitalisinduzierten Dysrhythmie und einer ansteigenden Digitalistoleranz. Ivankovich (111) stellte einen vorübergehenden Abfall des Blutdrucks bei strophantininduzierten ventrikulären Tachykardien durch Ketamin fest. Von solchen Blutdrucksenkungen wurde bereits früher berichtet (108, 109, 111, 46, 112). Man nimmt an, daß sie auf einer direkten myokarddepressiven Wirkung des Medikaments beruhen. Dieser Blutdruckabfall erniedrigt die Schwelle für Dysrhythmien (112), worin eventuell auch die Ursache der anti-dysrhythmischen Wirkung des Ketamins liegt.

Nach Peter (105) muß aufgrund der bislang bekannten experimentellen und klinischen Untersuchungen die Ketaminwirkung als eine überwiegend durch den Sympathikus hervorgerufene Reaktion aufgefaßt werden. Es

kommt dabei über eine Erhöhung des peripheren Widerstandes zu einer Erhöhung des Systemdrucks, die mit einer Anhebung der Herzfrequenz als Ausdruck einer positiv chronotropen Wirkung unter Freisetzung von Katecholaminen einhergeht.

d) Diazepam

Wenn auch exakte pharmakologische Untersuchungen über die Herzwirkung, besonders an Einzelzellen und isoliertem Leitungssystem noch nicht vorliegen, so kann doch aus der großen Zahl klinischer Arbeiten geschlossen werden, daß die Beeinflussung des kardiovaskulären Systems durch Diazepam nur gering ist. Stovener und Endresen (113) fanden keine signifikanten Veränderungen der Herztätigkeit, wenn das Mittel zur Einleitung einer Anästhesie gegeben wurde. Auch sonstige Seiteneffekte wurden durch die Autoren nicht festgestellt. Dundee, Brown und Kelly (114) fanden dagegen einen Abfall des Blutdrucks bei Dosen von 0,6 - 0,8 mg/kg KG bis zu 20 mmHg bei weniger als 5 % der Patienten. Andererseits betrug die Häufigkeit bei genau vergleichbaren Patientenserien bei 4 mg/kg KG Pentotal 24 %, und 8 % nach 1,6 mg/kg KG Methohexital. Auch Änderungen von Puls und Blutdruck waren im Kipptischversuch von 10 mg Diazepam nicht feststellbar. Der Vergleich von Thiopental oder Diazepamgaben zur Kardioversion zeigte für das Barbiturat eine signifikant höhere Inzidenz von Irregularitäten.

Diazepam erzeugt einen antidysrhythmischen Effekt, wenn es in einer großen Dosis von 0,5 - 1 mg/kg KG gegeben wird. Es erhöht dabei die

diastolische Ventrikelstimulationsschwelle und vermehrt die antidysrhythmische Wirkung von Lidocain (115). Über die Umwandlung von multifokalen Extrasystolen in Sinusrhythmus durch 20 mg Diazepam i.v. hat Van Loon (116) berichtet. Auch bei der Umwandlung multipler Vorhof-Extrasystolen in Sinusrhythmus sind 20 mg Diazepam i.v. erfolgreich angewendet worden (117).

Andererseits berichten Nevins und Mitarbeiter (118), daß es mit Diazepam nicht möglich ist, durch Digitalis induzierte ventrikuläre Tachykardien in einen supraventrikulären Mechanismus umzukehren. Bei diesem Versuch kann bei digitalisierten Tieren oder beim Menschen Kammerflimmern auftreten (119).

e) Dehydrobenzperidol

Das Neuroleptikum DHBP mit seinen antiarrhythmischen chinidinartigen und adrenolytischen Eigenschaften (120) wird häufig zur Neuroleptanalgesie eingesetzt. Es wirkt negativ chronotrop durch Dämpfung der Sinusknotenaktivität und Verzögerung der AV-Überleitung. Hauswirth (121) konnte an isolierten Purkinje-Fasern beim Schaf zeigen, daß DHBP in hoher Dosierung die effektive Refraktärperiode verlängert und – wie andere antidysrhythmische Mittel – die Geschwindigkeit der Phase 0 (Depolarisation) vermindert. Ruhepotential und Amplitude des Aktionspotentials waren dabei unverändert. Auch bei Epinephrin-Halothan induzierten ventrikulären Tachykardien und sogar bei durch Koronarverschluß erzeugtem Kammerflimmern bei Katzen war DHBP wirksam (122).

Am isolierten Papillarmuskel der Katze wurde eine Erhöhung der effektiven Refraktärperiode gefunden. Kern u.a. (123) zeigten, daß die funktionelle Refraktärperiode durch Hemmung des natriumleitenden Systems verlängert wurde.

Ivankovich u.a. (111) erzielten bei Hunden durch DHBP eine zunehmende Toleranz für Digitalisglykoside. Auch bei strophantininduzierten Tachykardien zeigte es antidysrhythmische Eigenschaften.

Bei elektrophysiologischen Untersuchungen mit DHBP an verschiedenen Herzgeweben und Herzgewebepräparaten von Meerschweinchen, Hund, Katze und Schaf fanden Carmeliet (124) u.a., daß mit niedrigen Dosierungen (0,25 - 0,5 mg/l) die Schrittmacheraktivität vermindert und die effektive Refraktärperiode verlängert wurde. Die Hemmung der Schrittmachertätigkeit war dabei nicht mit einer Reduktion der frühen diastolischen Depolarisationsrate verbunden, sie war aber mit einer Hemmung des Depolarisationsprozesses während der späten Diastole verknüpft. Bei hohen Konzentrationen (5 mg/l) waren das Ruhepotential, die Aktionspotentialamplitude und die Überleitungsgeschwindigkeit reduziert.

Die Verminderung von dV/dt (max) während des Aufstrichs war bei niedrigen Membranpotentialen besser ausgeprägt, die Inaktivierungskurve war zu negativeren Membranpotentialen verschoben und das Aktionspotential war verlängert oder verkürzt. Die Wirkung war von der Dosis, der Stimulationsfrequenz, Expositionszeit und Tierspezies abhängig.

Droperidol zeigt keine Wirkung auf die kalziummedierten Aktionspotentiale. Die antiarrhythmische Aktivität von DHBP in therapeutischen Dosen kann durch die Verminderung der Schrittmacheraktivität und die Verlängerung der effektiven Refraktärperiode erklärt werden.

Die meisten Wirkungen lassen sich ohne Schwierigkeiten als Reduktion des Natriumstromes nachweisen. Keine Erklärung gibt es aber nach Ansicht der Autoren für die komplexen Veränderungen der Aktionspotentialdauer und der Plateauveränderungen bei Frequenzwechsel.

Ähnliche Veränderungen finden sich nach Arita u.a. (125) bei anderen Stoffen der Phenothiazingruppe, wie z.B. Chlorpromazine. Ihre Wirkung auf die Aktionspotentialdauer ist stärker ausgeprägt und führt zu einer Verlängerung der QT-Dauer und einer Abflachung im EKG. Über diese Effekte wurde beim Droperidol berichtet.

1.4 Analgetika

a) Morphinum

Dem Morphinum, dem am häufigsten verwendeten analgetischen Mittel der Anästhesie, wird beim Menschen - in klinischen Dosen - nur eine minimale Wirkung auf Herzfähigkeit und Kreislauf zugeschrieben. 0,5 bis 3 mg/kg KG erzeugen keine merkbaren kardiovaskulären Depressionen am liegenden normovolämischen Patienten (126). Für Morphinum fand Kurz im EKG eine Tendenz zu geringen Veränderungen im QRS-Komplex

und der T-Welle mit geringer ST-Senkung und eine Zunahme der Pulsfrequenz.

Beim wachen Hund führt Morphin zu Tachykardien und einem steilen, aber nur vorübergehenden Anstieg des Blutdrucks (127). Bei mit Pentobarbital anästhesierten Hunden ruft Morphin aufgrund seines kardial dämpfenden Effektes eine Hypotension und Bradykardie hervor (128).

Auch bei anästhesierten Ratten verlangsamt die intramuskulär verabreichte Gabe von Morphin die Herzfrequenz (128, 129). Dies wurde als Vaguswirkung aufgefaßt.

Andere Untersucher (130, 131) nahmen an, daß Morphin einen dämpfenden Einfluß auf das sympathische System ausübt. Chiang u.a. (132) haben gezeigt, daß Morphin eine alphaadrenergisch blockierende Wirkung hat, die als kompetitive Hemmung erscheint. Es fanden sich jedoch keine sichtbaren Wirkungen auf betaadrenergische oder auf postganglionäre myokardiale parasymphatische Rezeptoren. Diese Auffassung wird durch die Arbeiten von Ward und Mitarbeitern (133) unterstützt, wonach Morphin sympathisch übermittelte Konstriktionen der peripheren Venen blockieren kann.

Marta u.a. (134) beobachteten, daß die vorausgehende Verabreichung von Morphin den Herzfrequenzanstieg nach Atropin abschwächt. Untersuchungen in vitro (135, 136) haben einen cholinergen Effekt von Morphin auf den SA-Knoten und die Automatizität der Phase 4 (Depolari-

sation) am Kaninchenherzen gezeigt. Bei der Injektion von Morphin direkt in die Sinusknotenarterie (137) beeinflussen Konzentrationen in Höhe intravenöser Gaben die Schrittmachertätigkeit *in situ* nicht. Größere Konzentrationen erzeugten an isolierten SA-Knoten-Präparaten eine negativ chronotrope Reaktion, die durch Atropin nicht verändert wurde. Eine gelegentlich auftretende Frequenzbeschleunigung konnte durch den Betarezeptorenblocker Propranolol verhindert werden. Dieses Verhalten weist darauf hin, daß eine große Dosis Morphin zu einer Freisetzung von Noradrenalin führt. Morphin verhütet aber nicht die Vagusstimulation oder die Wirkung von direkt in die Sinusknotenarterie injiziertem Acetylcholin.

Am isolierten, spontan schlagenden Herzen erhöht Morphin den Bradykardieeffekt, der durch Kalziumverminderung im Perfusat erzielt werden konnte. Chloridionen wirken diesem Effekt nicht entgegen (138). Bei normalen Kalziumionenkonzentrationen verursacht Strophantin Tachydysrhythmien, die durch Morphin verhindert werden können.

Dies wird anscheinend durch Verhinderung der Kalziumspeicherung im Gewebe erreicht (139, 140). Dabei konkurriert Morphin nach Mule (141) um die Kalziumionenrezeptoren.

b) Fentanyl

Ähnlich wie bei Morphin sind auch bei Fentanyl die kardiovaskulären Effekte beim Menschen minimal. Bei Gabe verschieden großer Fentanyl-

dosen beobachteten Moree und Gemperle (142) keine Wirkungen auf den links- oder rechtsventrikulären Druck und das Schlagvolumen. Auch bei Patienten mit erworbenen Herzkrankheiten erzeugt Fentanyl nur minimale Kreislaufveränderungen. Während der Fentanylgabe besteht beim kreislaufgeschädigten Patienten ein Trend, den mittleren arteriellen Druck und den Gefäßwiderstand zu erniedrigen, Herzindex und Schlagvolumen hingegen ohne Veränderung der Herzfrequenz zu erhöhen. Erst die Zufügung von 60 % Lachgas erniedrigt den mittleren arteriellen Druck, die Herzfrequenz und den Herzindex signifikant. Alle diese Kreislaufveränderungen waren im Trend und der Größe den Ergebnissen bei Morphin- oder bei Morphinum - N₂O-Anästhesien ähnlich.

Auch Gardocki und Jelnovski (143) fanden einen leichten Blutdruckabfall von etwa 20 % und eine Verminderung der Herzfrequenz von 140 auf 100 Schläge pro Minute. Eine abnorme Schrittmacheraktivität, Störungen der intraaurikulären oder intraventrikulären Leitung, waren nicht festzustellen.

Tammisto und Mitarbeiter (144) zeigten in ihren Untersuchungen an wachen Freiwilligen, daß fünf aufeinanderfolgende Fentanylgaben in 15-minütigen Abständen (0,001 mg/kg KG) die Herzfrequenz gering verminderte. Bei narkotisierten Freiwilligen trat in N₂O-0₂-d-Tubocurarin-Anästhesie eine 20 bis 25 %ige Verminderung der Herzfrequenz auf. Erst hohe Dosen von Fentanyl (0,01 bis 0,04 mg/kg KG) führten,

ähnlich wie bei Morphinum, zu stärkeren Bradykardien. Verlängerungen des PR-Intervalls im EKG und ektopische Schrittmacher waren auch hier nicht feststellbar. Das Auftreten einer Bradykardie (145) hängt vermutlich – wie auch bei anderen Opiumalkaloiden – von einer Stimulation des zentralen, vagalen, kardialen Hemmungszentrums ab, wobei diese Stimulation zu einer erhöhten Freisetzung von Acetylcholin an den cholinergen Faserenden im Herzen führt (131, 132). Eine direkte negativ inotrope Wirkung ist nicht auszuschließen (146, 147).

Bei tierexperimentellen Untersuchungen am Herzmuskel, am Herz-Lungen-Präparat und am Ganztier, trat ebenfalls keine Störung der kardialen Homöostase auf (146, 147, 148). Auch Sonntag (149) fand unter einer Neuroleptanalgesie keine Beeinträchtigung der Herzinotropie und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Fentanyl führt auch hier (150) zu einer Abnahme der Herzfrequenz und einem Abfall des arteriellen Blutdrucks. Beides wird auf eine Hemmung der sympathischen Aktivität zurückgeführt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der Fentanylwirkung auf den Sympathikus sind dabei widersprüchlich. Bei narkotisierten Katzen wurde zum Teil eine Dämpfung des Sympathikus erzielt, bei anderen eine Stimulation der Sympathikusentladungen registriert. Eine Hemmung der zentralnervösen sympathischen Aktivierung durch Fentanyl und Dehydrobenzperidol kann erst nach sehr hohen Dosen registriert werden (151, 152).

Die hypotensiven bradykarden und sympathikoinhibitorischen Wirkungen von Fentanyl können durch die klassischen Morphinantagonisten verhütet oder umgekehrt werden. Dies spricht für die Mitwirkung der Opiatrezeptoren bei der Erzeugung von Hypotension und Bradykardien.

1.5 Muskelrelaxantien

Die Beeinflussung der Kreislaufhomöostase durch Relaxantien ist seit der Verwendung dieser Pharmaka in der Anästhesie immer wieder diskutiert worden. Die einzelnen Gruppen der Relaxantien können dabei völlig unterschiedlich die Herzfunktion beeinträchtigen. Eine große Anzahl von Arbeiten wurde darüber mit zum Teil unterschiedlichen und gegensätzlichen Ergebnissen publiziert.

a) Succinyl

Wenn auch für Succinyl keine direkten Wirkungen auf das Herz, das Reizleitungssystem und die Schrittmacherzellen gesehen werden können, ist allen Anästhesisten wohl bekannt, daß das depolarisierende Relaxans Succinyl bei Kindern (153) bereits bei der ersten Dosis, bei Erwachsenen nach der zweiten und weiteren Gaben (154) zu einem Abfall der Herzfrequenz, kurzen oder länger anhaltenden Asystolien und zu Rhythmusstörungen führen kann.

Für diese bradykarden Dysrhythmien gibt es zwei mögliche Erklärungen:

- Succinyl führt wie Acetylcholin über die Rezeptoren der großen Gefäßwände zu einer heftigen vagalen Stimulation und dadurch zu einer

Unterdrückung der myokardialen Aktivität oder

- Succinyl besitzt einen direkten Einfluß auf die cholinergen Rezeptoren des Myokards.

Die frühere Annahme, daß die kardialen Rhythmusstörungen durch Succinyl auf eine Freisetzung von größeren Mengen von Kaliumionen zurückzuführen seien (155, 156, 157), scheint nach Ergebnissen an Tierversuchen fragwürdig zu sein. Kann man dies für den normalen Patienten wahrscheinlich übernehmen, so sind Einwirkungen des Succinyls bei schwer vorgeschädigten Patienten, Verbrannten, Tetanuskranken etc. jedoch denkbar und möglich.

Diese Auffassung wird durch Galindo (158) gestützt, der zeigen konnte, daß eine sehr kleine Dosis von 20 mg Succinyl einen Knotenrhythmus in einen Sinusrhythmus verwandeln kann. Es ist möglich, daß kleine Dosen den SA-Knoten stimulieren, während große den Schrittmacher dämpfen. Zusätzlich zu dieser Verlangsamung der Herzfrequenz können Knotenrhythmen auftreten (159).

Eine vagale Entstehung dieser Rhythmusstörungen ist wegen ihrer Beeinflußbarkeit durch Atropin anzunehmen (123). Galindo und Davis (157) zeigten am Rhesusaffen, daß Succinyl die kardiale Erregungsschwelle herabsetzt. Sie erklären dies durch eine sympathische postganglionäre Stimulation durch Succinyl, die mit einer direkten myokardialen Wirkung verbunden ist.

Foldes hat gezeigt (160), daß die Wirkung von Succinyl als depolarisierendem Mittel mit einer Änderung des Repolarisationsvorganges an der myoneuralen Verbindung zusammenhängt. Er ist der Meinung, daß sich die Durchlässigkeit der Zellmembran ändert und mit einem Abfall des intrazellulären Kaliums einhergeht und so ein vermindertes Ruhemembranpotential entsteht. Dieser Vorgang in der Zellmembran kann dann Dysrhythmien erzeugen.

Williams u.a. (161) nehmen dagegen an, daß die durch Succinyl ausgelösten Reaktionen über sympathische und parasympathische efferente Nervenfasern übermittelt werden. Diese Auswirkungen lassen sich durch Trimethaphan unterdrücken und sind nicht das Ergebnis einer direkten Wirkung von Succinyl auf den glatten Gefäßmuskel oder das Herz selbst.

Untersuchungen an isolierten Herzpräparaten haben auf das Vorhandensein von multiplen cholinergen Rezeptoren mit erregender oder hemmender Wirkung hingewiesen (162, 163).

Ohmura und Mitarbeiter (164) stellten bei Arbeiten über die Wirkung von Succinylidicholin und Succinylmonocholin am Kaninchen in vivo und in vitro fest, daß bei Succinylidicholin in vivo eine erregende Wirkung vorherrscht, in vitro dagegen eine hemmende. Succinylmonocholin hingegen zeigt in vitro erregende und hemmende Wirkungen, wobei die erregende in vivo geringer ist. Beide Präparate, einzeln oder zusammen verabreicht, erzeugten im Experiment in vivo und in vitro Bradykardien.

Eine Kombination beider Mittel hat zusätzlich zu einer indirekt reflexvermittelnden Herzwirkung auch eine direkte dysrhythmische Wirkung. Da zwischen Acetylcholin und den beiden Substanzen eine ähnliche chemische Struktur besteht, und die starke erregende und hemmende Wirkung von Acetylcholin bekannt ist, scheinen sie ebenfalls das Gleichgewicht zwischen sympathischem und parasympathischem Nervensystem zu ändern. Überwiegt die Hemmwirkung, so führt das zu einer Unterdrückung des primären Schrittmachers. Da in der Kammermuskulatur cholinerge Fasern fehlen, kann die simultan erregende Wirkung andere potentielle Schrittmacher stimulieren und dadurch kardiale Dysrhythmien verursachen. Diese Reaktion ist nur bei intaktem Nervensystem möglich.

Dowdy, Dugger und Fabian (1965) untersuchten die Einwirkung von neuromuskulär blockierenden Mitteln an isolierten digitalisierten Säugetierherzen. Sie folgerten, daß Succinyl am digitalisierten Herzen die Wirkung von Digitalis am Reizleitungssystem steigert und das Myokard stärker irritiert. Ein erzeugter Herzstillstand erfolgte immer in Kammerflimmern. Ventrikuläre Dysrhythmien durch Digitalisüberdosierung oder durch Succinylwirkung auf digitalisierte Herzen waren durch d-Tubocurarin reversibel. Diese nachteilige Reaktion von Succinyl kann bei digitalisierten Patienten scheinbar auf eine direkte Herzwirkung zurückgeführt werden. Dowdy und Mitarbeiter diskutierten auch die Ähnlichkeit der Wirkung von Digitalis, Acetylcholin und Succinylcholin auf den Kaliumstrom durch die Zellmembran. Sie nehmen an, daß

Succinylcholin-Digitalis-Arrhythmien auf Veränderungen des myokardialen Kaliumstrom zurückzuführen sind. Alternativ sollen diese Rhythmusveränderungen aber auch einer Interaktion von Digitalis, Succinylcholin und myokardialen Katecholaminen entsprechen.

Mathias und Evans-Prosser (166), Gologorsky und Umanov (162) haben bewiesen, daß geringe Mengen (5 - 6 mg bzw. 2,5 - 5 mg i.m.) verabreichtes d-Tubocurarin zur Blockierung von succinylinduzierten Dysrhythmien wirksam sind. Diese blockierten Dysrhythmien beinhalteten Sinusbradykardien mit Perioden von Asystolien, Bradykardien, Bradydysrhythmien mit Umwandlung in einen AV-Knotenrhythmus, verschieden lange Perioden von Asystolien und sehr selten Tachykardien. Bei einem Patienten traten Asystolien von 13 sec Dauer trotz vorher verabreichtem Curare auf. Eine Bradykardie nach d-Tubocurarin scheint nach Ansicht der Autoren auf eine erhöhte vagale Aktivität während einer oberflächlichen Anästhesie zurückzuführen zu sein.

Sogar eine antidysrhythmische Wirkung wurde für Succinyl in Anspruch genommen. Wong u.a. (167) zeigten, daß die Inzidenz und Schwere von epinephrininduzierten ventrikulären Arrhythmien durch langsame Succinylinfusion bei Hunden signifikant besser reduziert werden konnten als durch Thiopental.

Katz und Bigger fanden bei halopropannarkotisierten dezerebrierten Katzen durch Succinyl induzierte Dysrhythmien und Hypertensionen.

Diese Schlagunregelmäßigkeiten waren weder durch Betablockade allein, noch durch eine Ganglienblockade zu verhüten. Die Autoren nahmen deswegen eine Ganglienstimulation durch Succinyl für die kardiovaskulären Nebenwirkungen an. Der Schutzeffekt von d-Tubocurarin könnte durch seine ganglienblockierenden Eigenschaften erklärt werden.

b) Alloferin

Ähnlich wie bei den depolarisierenden Muskelrelaxantien finden sich auch bei nichtdepolarisierenden neuromuskulär blockierenden Substanzen nur minimale oder keine direkten Wirkungen auf das Herz oder sein Reizbildungs- und Leitungssystem.

So finden sich keine EKG-Veränderungen, die auf das Alloferin selbst zurückzuführen sind (168). Erst nach 50-facher Überdosierung kommt es zu kardialen Alterationen (169, 170). Bei üblichen klinischen Dosen weisen Frequenzen und Blutdruckverhalten eine bemerkenswerte Stabilität auf. Eine geringe Hypotension mit Pulsbeschleunigung tritt abhängig von der verwendeten Narkose, insbesondere abhängig von der Halothan-konzentration auf.

In Versuchen am isolierten Vorhof des Meerschweinchens und am Herz-Lungen-Präparat wurde von Droh (171) eine negativ chronotrope und eine positiv inotrope Wirkung beobachtet. Bei einer Dosierung von 40 – 50 mg/ml Perfusionsflüssigkeit trat ein Herzstillstand auf. In dieser exzessiv hohen Dosierung scheint die Substanz auch an den Schrittmachern

und am Myokard anzugreifen und die elektrischen Vorgänge zu dämpfen.

Die ganglienblockierende Wirkung von Alloferin beträgt nur ein Fünftel der Wirkung des d-Tubocurarin. Ein Anstieg des Plasmahistamins wurde von den Autoren nicht festgestellt (170, 171). Schaer konnte – wie die Mehrheit der Autoren – einen geringen Abfall des arteriellen Blutdrucks und einen leichten Anstieg der Herzfrequenz feststellen, beides bedingt durch eine Abnahme des totalen peripheren Widerstands (172). Diese Effekte scheinen Ausdruck einer leichten ganglienblockierenden und atropinartigen Wirkung zu sein. Auch Tammisto und Welling (144) sowie Kennedy und Kelman (173) fanden außer einer mäßigen Tachykardie keine signifikanten Veränderungen in der kardiovaskulären Funktion nach Gabe von Alloferin.

Über ähnliche Veränderungen, die durch äquipotente Dosen von d-Tubocurarin erreicht wurden, wird auch in zahlreichen anderen Arbeiten berichtet, in denen die kardiovaskulären Wirkungen von Alloferin untersucht wurden (144). Es sei besonders auf die Arbeit von Baraka (174) hingewiesen, der fast 500 Patienten untersuchte.

c) Pancuronium

Auch Pancuronium zeigt im klinischen Dosisbereich keine direkten Wirkungen auf Reizbildungs- und Leitungssystem. Es steigert jedoch die Herzfrequenz signifikant um 20 bis 50 %. Da eine vorher verabreichte Atropingabe diesen Frequenzanstieg blockiert, muß ein vagolytischer

Effekt des Relaxans angenommen werden (175).

Pancuronium ist fähig, die kardial hemmenden Rezeptoren selektiv zu blockieren (176, 177). Es unterdrückt nach Meinung der Autoren nicht nur den Hemmeffekt der vagalen Stimulation, sondern wirkt sogar der inotropen und chronotropen Wirkung der parasympathikomimetischen Verbindungen entgegen, ohne ihre peripheren vaskulären Wirkungen wesentlich einzuschränken.

Geha und Mitarbeiter (178) haben diese Wirkung von Pancuronium auf die atrioventrikuläre Überleitung mit der His-Bündel-Elektrokardiographie nachgeprüft und dabei gezeigt, daß die atrioventrikuläre Leitung beschleunigt ist. Die Vorhof-His-Bündel-Leitung (AH-Intervall) ist dabei signifikant erniedrigt, während das His-Bündel-Ventrikel-Intervall unbeeinflußt bleibt.

1.6 Zusätzliche Medikamente

a) Atropin

Das Belladonna-Derivat Atropin ist das klassische Mittel um die cholinerge Aktivität zu blockieren. Gleichzeitig können aber durch Atropin eine Reihe von Dysrhythmien ausgelöst werden.

Die entstehende Blockade beeinflußt alle Strukturen, die durch postganglionäre cholinerge Fasern erreicht werden. Atropin zeigt am Her-

zen dabei Wirkungen auf die Frequenz und auf den Rhythmus.

Durch diese blockierende Wirkung, besonders auch des kardialen Hemmungssystems, entsteht beim gesunden wachen Menschen durch eine ungehinderte beschleunigende sympathische Stimulation eine Tachykardie (179). Vor allem die rasche intravenöse Injektion von Atropin führt neben der Tachykardie zu deutlichen EKG-Veränderungen. Neben der Tachykardie wurde die AV-Dissoziation als der häufigste kardiale Effekt beschrieben (180). Außerdem treten AV-Knoten-Rhythmen, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen auf (76).

Massumi und Mitarbeiter (181) haben auch über Kammerflimmern und ventrikuläre Tachykardien nach Behandlung von Bradykardien mit Atropin berichtet. Bei Anästhesien mit Zyklopropan oder Halothan kann die Verwendung von Atropin zu polytopen ventrikulären Tachykardien prädisponieren. Gleiche Erscheinungen treten bei der Verwendung von Kokain zur Lokalanästhesie auf. Da große Dosen von Atropin eine Tachykardie, kleine Dosen dagegen Bradykardie verursachen, wurde eine zweifache Wirkung mit einer primären zentralen Vagusstimulation und eine sekundär blockierende Wirkung – von Averill und Lamb (180) sogar ein dreifacher Wirkungsmechanismus – postuliert. Dieser soll in

- einer initialen zentralen vagotonen Wirkung
- einer vorübergehenden Periode von vagaler Imbalance in verschiedenen Abschnitten des Überleitungssystems und schließlich
- in einer längeren parasymphatischen Blockade bestehen.

Die erste Phase, die beim Menschen bei kleinen Dosen oder nach lang-samer i.v.-Injektion von Atropin auftreten soll, wird auf eine direkte Stimulation des medullären kardialen Hemmungszentrums und des Vagus-kerns bezogen. Kottmeier und Gravenstein (182) bestätigen diese Auf-fassung. Die Meinungen über diese Feststellung sind jedoch widersprüch-lich. Marta (134) fand dagegen eine große Häufigkeit (87 %) von Sinus-Dysrhythmien. Er hält deswegen die Ergebnisse Gravensteins nicht für stichhaltig, da auch der von Gravenstein ausgewertete RR-Abstand bei Dysrhythmien oder Tachykardien keinen sicheren Maßstab für die Herz-frequenz darstelle. Carrow (183) ist ebenfalls überzeugt, daß eine ini-tiale vagotone Phase nicht vorliegt, da AV-Dissoziationen bereits nach der Injektion und ein Bigeminus nach zwei Minuten auftreten.

Bei tief anästhesierten Personen oder vagotomierten Tieren tritt dieser Effekt nicht auf. Die Zweifel hinsichtlich der zentralen Wirkung der Belladonna-Drogen werden durch die Feststellung gestützt, daß vor der Atropingabe verabreichtes Neostigmin, das die Bluthirnschranke nicht überschreitet, eine doppelte Dosis von Belladonna-Alkaloiden erfor-dert, um die gleiche Herzfrequenzsteigerungsrate zu erzielen, die einer alleinigen Atropingabe gleichkommt. Auch dieser Effekt kann als eine parasymphikomimetische Wirkung ausgelegt werden, und ist auch an vagotomierten Tieren festzustellen, was einer peripheren Wirkung entsprechen würde.

Ein ähnliches elektrokardiographisches Muster kann bei nicht narkotisierten Versuchspersonen unter Injektion einer großen Dosis von 4 mg Atropin intravenös gefunden werden. Auch hierbei traten zunächst AV-Dissoziationen zusammen mit anderen Schrittmachern auf, bis nach zwei bis vier Minuten wieder ein Sinusrhythmus erschien. Diese dritte Phase ist auf die periphere vagale Blockade zurückzuführen. In den Dosen, die jetzt eine Tachykardie verursachen, ist das PR-Intervall zunächst verlängert, und dann verkürzt (88).

Bei anästhesierten Patienten zeigen sich je nach dem verwendeten Narkosemittel unterschiedliche Veränderungen. Stärkere Herzfrequenzsteigerungen waren bei Regionalanästhesie, Diäthyläther, Fluroxene, Ketamin oder Zyklpropan zu finden, geringere fanden sich bei Halothan, Enflurane oder Neuroleptanalgesie. Auch während einer Thiopental-Lachgas-Anästhesie zeigte sich nur ein geringer Anstieg der Herzfrequenz, aber keine vagale Stimulation. Signifikante Unterschiede fanden sich dabei nur beim Vergleich von Zyklpropan mit Halothan oder Enflurane (184, 185, 76). Zusätzlich könnte die Ventilation die Reaktion des Patienten beeinflussen, wenn man Hyperkarpie und Hypoxie für Dysrhythmien mit verantwortlich machen will.

b) Digitalis-Glykoside

Seit ungefähr 200 Jahren ist Digitalis die wichtigste Droge zur Behandlung des Herzversagens. Während der vergangenen zwanzig Jahre haben

sichere Präparate und ein besseres Verständnis der Pharmakologie dieser Glykoside ihre therapeutische Wirksamkeit erhöht. Ungeachtet dieser Feststellung scheint die Häufigkeit von Digitalisintoxikation anzusteigen. Die Häufigkeit von Kardiotoxizität bei hospitalisierten Patienten hat sich auf 12 bis 23 % erhöht (186, 38).

Bei korrekter Anwendung zeigen Digitalis-Glykoside eine direkte Wirkung auf das Herz, sowie eine cholinerge Wirkung. Sie besitzen eine antiarrhythmische Wirkungsweise, ebenso zeigt aber die kontraktilitätssteigernde Wirkung einen antiarrhythmischen Effekt. Bei Besserung der Herzleistung mit einer Abnahme des enddiastolischen Ventrikeldrucks, der Herzgröße und damit der diastolischen Ventrikeldehnung, erfolgt eine Verminderung der Erregbarkeit heterotoper Zentren. Die Abnahme der Sinusfrequenz ist zu einem wesentlichen Teil die Folge einer Re-kompensierung und der mit ihr verbundenen Beseitigung eines gesteigerten Sympathikustonus.

Auch beim gesunden Herzen ist ein geringer Abfall der Sinusfrequenz durch die cholinerge Glykosidwirkung wie auch infolge eines vagus-unabhängigen Eigeneffektes im Sinne einer verminderten Sinusknoten-autonomie möglich. Vorwiegend vagal bedingt ist auch eine Verkürzung der Refraktärzeit. Sie begünstigt Reentry-Mechanismen und ist als Ursache für das Übergehen von Vorhofflattern in Vorhofflimmern anzusehen. Die intraventrikuläre Erregungsleitung wird ebenfalls verzögert. Die Erregbarkeit und Erregungsbildung heterotoper Automatiezentren

im Vorhof, im AV-Knoten und insbesondere auch im His-Purkinje-System ist unter Glykosiden gesteigert. Dieses Zusammenspiel der Verlangsamung der Erregungsleitung und der Steigerung der Automatie begünstigt ebenfalls Wiedereintrittsmechanismen.

Am häufigsten werden unter einer Digitalisbehandlung muldenförmige ST-Senkung und Abflachung der T-Wellen als Ausdruck einer Repolarisationsstörung im EKG beobachtet. Ihnen kommt jedoch klinisch keine Bedeutung zu. Wichtiger sind die Auswirkungen auf den Herzrhythmus, wobei Glykoside fast jede bekannte Arrhythmie hervorrufen können.

Grundsätzlich werden Rhythmusstörungen durch die beiden elektrophysiologischen Grundeffekte von Digitalis, die Leitungshemmung am Erregungsleitungssystem, besonders im AV-Knoten, und die Steigerung der Erregungsbildung heterotoper Automatiezentren, verursacht. Ein AV-Block ersten Grades ist eine häufige Manifestation einer Digitaliswirkung. Von den heterotopen Rhythmusstörungen werden am häufigsten ventrikuläre Extrasystolen – in schweren Fällen sogar in Salven – beobachtet. Es kommt zu Kammertachykardien und zu Kammerflimmern. Charakteristisch für eine glykosidinduzierte Arrhythmie sind außer einer Vorhof-tachykardie mit AV-Leitungsstörung die multifokale Vorhoftachykardie, sowie idionodale Rhythmen und Tachykardien. Die Manifestation einer Digitalisintoxikation ist nicht nur von der Höhe der verabreichten Dosis, sondern in ganz entscheidendem Maß auch vom Zustand des Myokards abhängig. Ein gesundes Herz toleriert sehr hohe Wirkspiegel, im Gegen-

satz hierzu ist die therapeutische Breite bei Patienten mit insuffizientem und stark dilatiertem Herzen außerordentlich niedrig (187, 188).

Erniedrigte Toleranz wird auch bei Hunden mit Herzversagen gefunden (189). Tierstudien haben gezeigt, daß die Empfindlichkeit für Digitalis nach einem Myokardinfarkt ansteigt (190). Frühgeborene Kinder und ältere Patienten haben möglicherweise wegen ihrer Störungen des Metabolismus und Exkretion eine erniedrigte Digitalistoleranz.

Ansteigende Kaliumkonzentration vermindert die ventrikuläre Automtizität (188, 191, 192). Bei digitalisierten Patienten können leichter Arrhythmien durch Entfernung des Kaliums mit der Diurese auftreten (193). Verschiedene Untersuchungen legen eine synergistische Wirkung von Kalzium und Digitalis in der ventrikulären Automtizität nahe (194). Es wurde über Kammerflimmern bei der Verabreichung von Kalzium an digitalisierte Patienten berichtet (195). Magnesiumsalze dagegen können die digitalisinduzierte Arrhythmie unterdrücken (195, 196).

Katecholamine und sympathische Stimulation wirken der antiadrenergen und vagalen Wirkung von Digitalis entgegen. Daraus lassen sich die hohen Dosierungen erklären, die Fieber, Infektion, Ängstlichkeit und Hyperthyreoidismus erfordern. Andererseits erhöhen Katecholamine die Automtizität, so daß ernste ventrikuläre Arrhythmien bei digitalisierten Patienten auftreten können. Dieses Verhalten der Katecholamine erklärt

auch den Abfall der Digitalistoleranz während einer Hypoxie (197), einem potenten sympathischen Stimulus.

Succinyl kann Arrhythmien bei digitalisierten Patienten auslösen, was wahrscheinlich auf einen intrazellulären Kaliumverlust zurückzuführen ist (198). Carotissinusmassage, cholinerge Mittel, Anticholinesterase, Medikamente und andere mögliche vagale Stimulationen können Arrhythmien beim digitalisierten Patienten induzieren. Dies ist sekundär zu der Verlangsamung der AV-Überleitung auf erregte ventrikuläre ektoppe Zentren zurückzuführen (199). Sympathische Blockade und Katecholaminfreisetzung können die vagale und die antiadrenerge Wirkung von Digitalis potenzieren und dem Anstieg der Automtizität durch Digitalis entgegenwirken. Betaadrenerg blockierende Stoffe verstärken die Verlangsamung der AV-Überleitung, die durch Digitalis erzeugt wird.

c) Katecholamine

Ausreichend hohe Dosen von bestimmten Katecholaminen, wie Adrenalin, Norepinephrin, Metaraminol u.a., endogen freigesetzt oder parenteral zugeführt, können auch bei nicht anästhesierten Patienten eine Fülle von Störungen der normalen Herzschlagfolge erzeugen (200).

Zyklopropan oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Halothan, Methoxyfluran oder Fluroxene führen zu einer "Sensibilisierung" des Herzens, so daß ein Zehntel der sonst Rhythmusstörungen auslösenden Dosis erhebliche Arrhythmien verursachen kann. Die erforderliche

intravenöse Dosis ist dabei kleiner als die intramuskulär oder subkutan zu verabreichende.

Die Wechselwirkungen zwischen Anästhetikum und Katecholaminen, die zur Erzeugung kardialer Arrhythmien beitragen, wurden von Katz und Epstein(46) ausführlich dargestellt.

Die im Verlauf einer Anästhesie von außerhalb zugeführten Katecholamine können

- wegen ihres vasopressorischen Effekts systemisch oder
- zur Vasokonstriktion lokal injiziert und
- wegen ihrer bronchodilatatorischen Wirkung durch Insufflation gegeben werden.

Faktoren, die die Entwicklung von narkotikabedingten adrenergen Rhythmusstörungen begünstigen, sind die Erhöhung der Herzfrequenz (201, 202), der Anstieg des arteriellen Blutdrucks (201, 203, 204, 205, 206) und vielleicht die Freisetzung von Kalium aus der Leber (207, 208, 209, 210, 211).

Ursprünglich wurde die Entstehung dieser Rhythmusstörungen einer alpha-adrenergen Stimulation zugeschrieben, da sie durch entsprechend blockierende Mittel vermindert werden konnte (203, 204, 212, 213). Eine gleichmäßige und sichere Wirkung konnte durch diese Blocker nicht erzielt werden. Erst nach Einführung der betaadrenergen Rezeptoren-

blocker war eine spezifische und gleichmäßige Wirkung zu erreichen (201, 214). Die alphaadrenerge Blockade konnte aus diesem Grund nur indirekt über die Verminderung der Hypertension und eine gleichzeitige unspezifische chinidinähnliche Wirkung Einfluß nehmen (206, 213). Andererseits waren auch Lokalanästhetika (215, 216, 217) mit ihrer zellmembranabdichtenden Wirkung erfolgreich einzusetzen.

Die Veränderungen im Elektrokardiogramm bestehen in einer Senkung der ST-Strecke, Abflachung und Umkehr der T-Welle und einer Erhöhung der U-Welle. Alle Arten von Arrhythmien sind möglich, einschließlich des Kammerflimmerns.

Hashimoto (52, 218) hat an Hunden und isolierten Papillarmuskeln und Zink u. Mitarbeiter (219) an Hunden den Entstehungsmodus der Arrhythmien untersucht. Sie stellten bei ihren Untersuchungen einen Wiedereintrittsmechanismus als wesentliche Ursache fest. Myerburg u.a. (220) haben dazu merkbare Unterschiede zwischen den Erholungszeiten aneinandergrenzender Fasern des distalen Leitungssystems aufgezeigt. Eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer und der Refraktärperiode in einigen Purkinje-Fasern könnte eine Ausbreitung eines vorzeitigen Impulses über diese Fasern verhindern. Wenn andererseits genügend Fasern refraktär sind und die Überleitungsgeschwindigkeit es erlaubt, daß ein vorzeitiger Impuls wieder in den Leitungsweg eintritt, bevor der nächste reguläre Impuls ankommt, ist eine Wiedererregung möglich.

Ereignet sich dieser Vorgang in einem ausreichend repolarisierten Myokardanteil, kann es sogar zu Kammerflimmern kommen (249).

Eine kritische Blutdruckerhöhung und eine kritische Vorhoffrequenz waren zusätzlich für die Entstehung von Dysrhythmien erforderlich (219). Eine künstliche Erhöhung des Blutdrucks während der Infusion einer unterschwelligen Dosis von Epinephrin konnte einen Bigeminus erzeugen. Diese Arrhythmie konnte jedoch durch plötzliche Veränderung des Blutdrucks sofort beherrscht werden. Auch eine Erhöhung der Herzfrequenz um 40 Schläge pro Minute oder eine künstliche Vorhofstimulation konnte die gleichen Rhythmusstörungen auslösen.

Die Dehnung der Purkinje-Fasern bei einem ansteigenden intraventrikulären systolischen Druck wurde als Grund für eine Rhythmusstörung im Sinne eines Bigeminus festgestellt. Die Dehnung der Fasern verlangsamt die Leitungsgeschwindigkeit und erhöht die Rate der diastolischen Depolarisation. Beide Vorgänge begünstigen einen Wiedereintrittsmechanismus (221). Zink und Mitarbeiter (219) glauben, daß ein auftretender Bigeminus Wiedereintrittsimpulse darstellt, die im oberen Teil des Ventrikelseptums nach einem normal durch den AV-Knoten geleiteten Schlag entstehen. Diese Meinung wird durch die Arbeit von Reynolds und Chiz (222) unterstützt, die zeigten, daß Epinephrin in Konzentrationen, die keine signifikante Wirkung auf die Leitungsgeschwindigkeit in Purkinje-Fasern haben, eine durch Halothan erzeugte Leitungsverlangsamung deutlich vergrößern.

Zusätzlich zu den Einwirkungen der Katecholamine bei Zyklopropan- und Halothananästhesien können auch wieder Hypoxie und Hyperkapnie einen arrhythmogenen Faktor darstellen.

Durch ausreichende Ventilation und bei vorsichtiger Applikation einer kleinen Menge von Katecholaminen in niedriger Konzentration kann adrenerg ausgelösten Arrhythmien vorgebeugt werden. Epinephrinkonzentrationen von 1 : 100 000 bis 1 : 200 000 und Gesamtmengen von 10 ml einer 1 : 100 000-Mischung in zehn Minuten verabreicht, aber nicht mehr als 30 ml pro Stunde, sind auch bei halogenierten Kohlenwasserstoffen hinreichend sicher verwendbar (46, 223, 224, 225). Besser allerdings ist die Verwendung anderer, nicht sensibilisierender Narkosemittel.

V. MANIPULATIONEN DES ANÄSTHESISTEN

1) Intubation

Veränderungen der Herzfrequenz und des Rhythmus, die durch Irritationen der Luftwege über Reflexe herbeigeführt werden können, sind seit langem bekannt. Zahlreiche Studien berichten über das Auftreten dieser Arrhythmien (4, 5, 226, 227) während mechanischer oder chemischer Einflüsse auf den Rachen, den Zungengrund, den Kehlkopf und die Trachea. Ursachen hierfür sind vago-vagale Reflexe bei oberflächlicher Narkose oder tracheo-kardiale Reflexe, die über den Sympathikus geleitet werden.

Die Gründe für die Intubationsarrhythmien können außerordentlich unterschiedlich sein. Mechanische Irritationen der Luftwege und des Pharynx können durch den Druck des Laryngoskopes auf den Zungengrund, die Intubation, Absaugemanöver, die Entnahme von Probeexcisionen während der Bronchoskopie oder Mediastinoskopie zustandekommen, aber auch durch chemische Beeinflussung der Luftwege – etwa durch Einatmung zu hoher Konzentrationen von Inhalationsnarkotika oder Dämpfen von Desinfektionsmitteln – bei ungenügender Spülung der Narkosesysteme erzeugt werden.

Der efferente Einfluß des Reflexes kann sympathisch durch Norepinephrin oder Epinephrin übermittelt werden (228), oder er kann parasympathisch sein und durch Acetylcholin übertragen werden (229). Verschiedenartige Kombinationen von sympathischer und parasympathischer Stimulation bzw. Hemmung sind dabei möglich (227). Findet sich eine Zunahme des sympathischen Tonus können Tachykardien, Hypertension und kardiale Arrhythmien auftreten. Findet sich dagegen ein Anstieg des vagalen Tonus, treten extreme Bradykardien auf. Bereits die Intubation der Trachea kann eine solche Reflexantwort hervorrufen. Kommt es dabei zu einem Anstieg der Herzfrequenz, einer Erhöhung des Blutdrucks und zu Arrhythmien, sind diese Erscheinungen durch Gabe von Phentolamin oder Betablockern zu verhindern. Nach Katz und Bigger, De Vault (230) u.a. ist damit die Freisetzung von Katecholaminen bewiesen. Auch die Verwendung bestimmter Anästhetika, wie Halothan, erhöht die Arrhythmiefrequenz (231). Die Verwendung von Relaxantien hat dagegen keinen sicheren Einfluß auf ihre Häufigkeit.

Die Art der Beatmung, Hypoxie und Hyperkapnie spielen eine zusätzliche Rolle. Die Veränderungen können deutlich die Frequenz der Rhythmusstörungen erhöhen.

Eine verlängerte Exploration oder exzessive Instrumentation während der Laryngoskopie und wiederholte Versuche der Intubation, steigern und erschweren die EKG-Veränderungen während der Intubation. Die

Phasen der Hypoxie als Folge pharyngealer oder glottischer Obstruktionen vor der Intubation steigern die Arrhythmiehäufigkeit ebenso, wie sie die elektrokardiographischen Erscheinungen verstärken. Nach Ansicht der meisten Autoren sind diese Reflexe bei Fehlen von Hypoxie und von Störungen im Elektrolytgleichgewicht, bei Vermeiden von CO_2 -Ansammlungen oder beim Fehlen von Herzkrankheiten während der Intubation jedoch selten.

2) Beatmung

Eine weitere Ursache für das Auftreten von Rhythmusstörungen kann die künstliche Beatmung sein. Nicht nur Hypoxie und Hyperkapnie durch Hypoventilation, auch unzulässiger Druckanstieg mit der Behinderung des venösen Rückstroms und die Auslösung eines pulmo-kardialen Reflexes, der durch Überblähung der Lunge auch mit nicht reizenden Gasen erzeugt werden kann, führen zur vermehrten Vagusaktivität und damit zu Rhythmusstörungen. Meist stellt sich diese als wandernder Schrittmacher oder AV-Knoten-Rhythmus dar. Dieser pulmo-kardiale Reflex findet sich im wesentlichen bei oberflächlichen Narkosestadien und läßt sich durch eine Vertiefung der Narkose deutlich mindern. Begünstigt werden diese reflexbedingten Arrhythmien durch pathologische Zustände, wie Hyperkapnie, Hypoxie, metabolische Acidose und Hypo-
kapnie. Eine Intensivierung des Vagusreflexes kann dabei gefährlicher sein als die Sympathikuserregung.

VI. METHODIK

Für unsere Untersuchungen wurden 1032 unausgewählte konsekutive Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 19 bis 81 Jahren der hiesigen Chirurgischen Universitätsklinik herangezogen, die sich den üblichen chirurgischen Routineeingriffen – mit Ausnahme kardiochirurgischer und neurochirurgischer Operationen – unterziehen mußten.

Sie waren in üblicher Weise klinisch, elektrokardiographisch und labortekhnisch voruntersucht. Dabei wurden weder anamnestisch, klinisch oder elektrokardiographisch schwerwiegende manifeste Herzveränderungen gefunden. Insbesondere waren keine Rhythmusstörungen nachzuweisen. In die übliche ASA-Klassifizierung eingestuft, gehörten alle Patienten den guten Risikogruppen 1 und 2 an.

Nach den üblichen Operationsvorbereitungen waren alle Patienten mit 2 ml Thalamonal und 0,5 mg Atropin intramuskulär etwa 30 bis 45 Minuten vor Narkosebeginn auf der Station prämediziert worden. Sie wurden nach der Prämedikation im Bett in die Operationsabteilung gebracht, dort auf eine fahrbare Operationstischplatte umgelagert und in einen Anästhesieraum gefahren. Nach Anlegen eines Blutdruckmeßgerätes und einer intravenösen Infusion wurden 250 bis 500 ml einer HydroxyäthylstärkeLösung zum Ausgleich der Volumendefizite durch Vorbereitung und Nahrungskarenz infundiert. Gleichzeitig wurden die Elektroden zur Ableitung der Elektrokardiogramme in der üblichen Weise mittels Gummibandhalterung oder Saugelektroden be-

festigt und abwechselnd je drei Ableitungen nach den Standardverfahren Einthoven (I, II, III), Goldberger (aVR, aVL, aVF) oder Wilson (V_1 - V_6) abgeleitet. Die Elektrokardiogramme wurden fortlaufend auf einem Monitor dargestellt und parallel auf einem konventionellen Dreikanal-Elektrokardiographen registriert. Bei 560 Patienten wurden die Elektrokardiogramme zusätzlich auf einem Bandspeichergerät mit Hinterbandschreibung aufgezeichnet. Für die Untersuchungen wurde das Sicard-System der Firma Siemens eingesetzt. Der EKG-Datenspeicher besteht aus einer 3-kanaligen EKG-Registrierung mit einem Düschreiber, einem Vierspur-FM-Magnetbandgerät, einer Codiereinheit zur einwandfreien Kennzeichnung der Patienten und einer Steuervautomatik. Die Aufzeichnung erfolgt frequenzmoduliert simultan auf drei Spuren. Die Hinterbandkontrolle erlaubt - wie bereits gesagt - die Beurteilung der Aufzeichnungsgüte und die Kontrolle des EKG's. Die automatische Auswertung des EKG's erfolgt in zwei Stufen. Zunächst werden elektrokardiologisch relevante Meßwerte, wie etwa der mittlere RR-Abstand oder der Flächeninhalt der PQR-Zacke ermittelt, mit denen eine eindeutige Zuordnung zum betrachteten individuellen Elektrokardiogramm sichergestellt ist. Hierbei können gleichzeitig gewisse Korrekturen und Störsignalunterdrückungen eingearbeitet werden. In der zweiten Stufe der Auswertung erfolgt dann die Zuordnung zu medizinisch relevanten Aussagen, durch logische Verknüpfung vorher vereinbarter Kriterien. Diese Kriterien richten sich nach dem von Riedel modifizierten Minnesota-Code und den ebenfalls von Riedel bearbeiteten Diagnostic criteria des United State Public Health Service. Das erhaltene Magnetband wurde später einer Datenverarbeitungsanlage zugeführt und die Auswertung des Rechners

Abbildung 9: Schema des Systems zur automatischen Auswertung von Elektrokardiogrammen

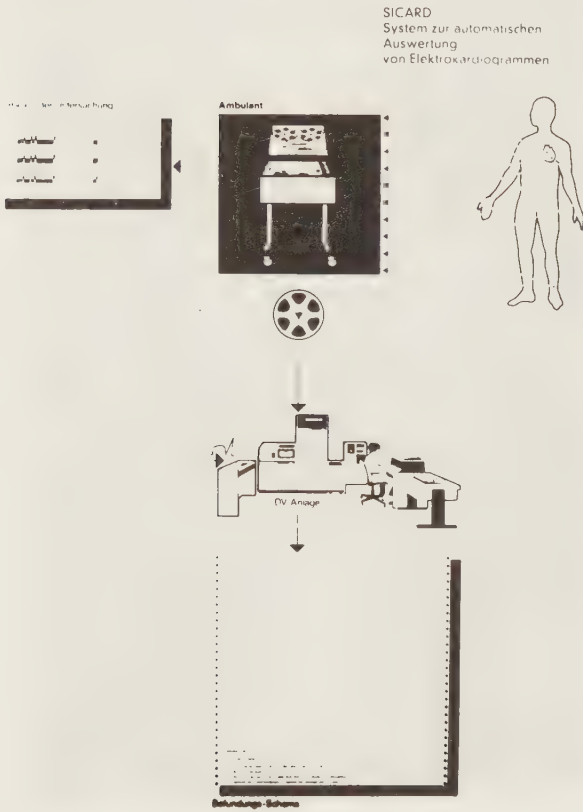


Abbildung 10: Geräteanordnung bei Einleitung der Narkose



mit dem Hinterbandschrieb verglichen, da die alleinige automatische Auswertung aus zahlreichen Gründen nicht ausreichend zuverlässig erschien.

Bei der Auswertung der aufgezeichneten Elektrokardiogramme wurden jeweils 6 - 10 sec lange Abschnitte der Bandaufzeichnung durch den Rechner untersucht, während zur ärztlichen Kontrolle entweder der vollständige Hinterbandschrieb oder die Papierausschreibung des Elektrokardiographen über einen Zeitraum von 10 bis 20 Minuten zur Verfügung standen (Abb.9, 10).

Um den Einfluß der Prämedikation zu erkennen, wurden durch fünfminütiges Ableiten des EKGs vor Narkosebeginn Rhythmusstörungen ausgeschlossen. Beim Auftreten von Arrhythmien wurden diese Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Narkoseeinleitung wurde überwiegend von Fachärzten für Anästhesie und Assistenten des Instituts im letzten Ausbildungsdrittel durchgeführt. Zur Einleitung wurden abhängig von Operationsart und geschätzter Operationsdauer folgende Verfahren angewendet (Tab. 1):

A) Barbiturateinleitung

- Barbiturat	4 - 5 mg/kg KG
- Lysthenon	1 mg/kg KG
- Intubation	
- Alloferin (Pancuronium)	0,15 (0,1) mg/kg KG

B) Reine Neuroleptanalgesie

- DHBP	5 - 10 mg
- Fentanyl	0,3 - 0,5 mg
- Lysthenon	1 mg/kg KG
- Intubation	
- Alloferin (Pancuronium)	0,15 (0,1) mg/kg KG

C) Neuroleptanalgesie unter Beigabe einer geringen Dosis eines Barbiturats

- DHBP	5 - 10 mg
- Fentanyl	0,3 - 0,5 mg
- Barbiturat	20 - 30 mg
- Lysthenon	1 mg/kg KG
- Intubation	
- Pancuronium (Alloferin)	0,1 (0,15) mg/kg KG

D) Neuroleptanalgesie ohne Verwendung von Succinyl

- DHBP	5 - 10 mg
- Fentanyl	0,3 - 0,5 mg
- Pancuronium	0,1 mg/kg KG
- Intubation	

E) Neuroleptanalgesie mit Diazepam und Barbiturat

- Diazepam	5 - 10 mg
- Fentanyl	0,3 - 0,5 mg
- Barbiturat	50 - 100 mg
- Lysthenon	1 mg/kg KG
- Intubation	
- Alloferin	0,15 mg/kg KG

F) Neuroleptanalgesie mit Etomidate und Pancuronium

- DHBP	5 - 10 mg
- Fentanyl	0,3 - 0,5 mg
- Etomidate	0,15 mg/kg KG
- Pancuronium	0,1 mg/kg KG
- Intubation	

G) Neuroleptanalgesie mit Etomidate und Succinyl

- Diazepam	5 - 10 mg
- Fentanyl	0,3 - 0,5 mg
- Etomidate	0,15 mg/kg KG
- Succinyl	1 mg/kg KG
- Intubation	
- Alloferin	0,15 mg/kg KG

H) Neuroleptanalgesie mit Etomidate und Pancuronium

- Diazepam	5 - 10 mg
- Fentanyl	0,3 - 0,5 mg
- Etomidate	0,15 mg/kg KG
- Pancuronium	0,1 mg/kg KG
- Intubation	

Die Medikamente wurden nacheinander etwa im Abstand von zwei Minuten zügig injiziert. Unter spontaner Sauerstoffatmung, assistierter oder kontrollierter Beatmung mit Sauerstoff wurde nach Eintritt eines narkotischen Zustandes relaxiert. Nach weiterer einminütiger O_2 -Handbeatmung wurden alle Patienten oral intubiert. Die Anästhesie wurde nach weiterer Beatmung mit Sauerstoff über zwei bis drei Minuten, zur Beseitigung eventueller O_2 -Defizite beim Patienten, mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch 4 : 2 im halbgeschlossenen System unter kontrollierter Beatmung fortgesetzt. Anschließend wurden die Patienten zur Durchführung des chirurgischen Eingriffes in den Operationssaal gebracht.

Um den Einfluß der Sauerstoffvoratmung auf die Einleitungsphase festzustellen, wurden in einer Vorserie zehn jüngere Patienten zwischen 20 und 30 Jahren unter Spontanatmung durch erfahrene Anästhesisten voruntersucht. Da bei acht dieser Patienten eine Vielzahl von Rhythmusstörungen von der AV-Dissoziation, über supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardien und Salven von ventrikulären Extrasystolen praktisch alle Arrhythmien auftraten, wurde dieses Verfahren nach zehn Patienten um eine eventuelle Gefährdung weiterer Patienten auszuschließen, abgebrochen. Ein weiterer Aufschluß war nicht zu erwarten, außerdem hatte sich die Über-

Tabelle 1: Zur Einleitung verwendete Narkoseformen

A	B	C	D	E	F	G	H
Barbiturat Lysthenon Intubation Alloferin (Pancuronium)	DHBP Fentanyl Lysthenon Intubation Alloferin (Pancuronium)	DHBP Fentanyl Barbiturat Lysthenon Intubation Pancuronium (Alloferin)	DHBP Fentanyl Pancuronium Intubation	Diazepam Fentanyl Barbiturat Lysthenon Intubation Alloferin	DHBP Fentanyl Etomidate Pancuronium Intubation	Diazepam Fentanyl Etomidate Lysthenon Intubation Alloferin	Diazepam Fentanyl Etomidate Pancuronium Intubation

einstimmung mit der Literatur bestätigt. Nach O_2 -Atmung konnten bei diesen untersuchten Patienten fast alle Dysrhythmien in drei Minuten zum Verschwinden gebracht werden. Zusätzliche Beeinträchtigungen waren danach nicht mehr festzustellen.

Pulsfrequenzänderungen wie sie nach Gaben von Droperidol, Fentanyl, Barbituraten oder Pancuronium vorkommen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, wenn sie nicht die Grenzwerte von 130 Schlägen pro Minute nach oben oder 55 nach unten über- bzw. unterschritten und nicht länger als zwei Minuten dauerten.

VII. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Insgesamt konnten 959 Elektrokardiogramme ausgewertet werden. 73 Aufnahmen waren aus technischen Gründen nicht verwertbar. Die erhaltenen Daten wurden in Beziehung zum Alter, zum Geschlecht und der jeweiligen Narkoseeinleitung gesetzt. Mit Hilfe des χ^2 -Tests wurden die Ergebnisse überprüft.

Tab. 2: Herzrhythmusstörungen in Abhängigkeit vom Alter

Das Patientengut umfaßt 561 Männer (58,5 %) und 398 Frauen (41,5 %).

Alter	Herzrhythmusstörungen traten auf bei
unter 30 Jahren	26,2 %
unter 40 Jahren	31,7 %
unter 50 Jahren	38,4 %
unter 60 Jahren	43,9 %
unter 70 Jahren	58,7 %
unter 80 Jahren	54,7 %

Es fällt auf, daß bei den unter 40-jährigen signifikant weniger Herzrhythmusstörungen auftreten als bei den über 40 Jahre alten Patienten ($P = 0,05$).

Keine großen Unterschiede im Auftreten von Rhythmusstörungen fanden sich mit 48,1 % bei Frauen und 44,2 % bei Männern.

Außerdem wurde versucht, bei Patienten mit als leicht pathologisch beurteilten Elektrokardiogrammen den Einfluß der Vorbehandlung mit Herzglykosiden (in der Mehrzahl Lanicor) herauszufinden (Tab. 3). Auch hier kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

In Tabelle 4 sind die durchgeführten Narkoseeinleitungen und die dabei auftretenden Herzrhythmusstörungen zusammengefaßt.

Die Rhythmusstörungen wurden zur Auswertung in drei große Gruppen eingeteilt. Es wurde unterschieden

- supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen
- ektopische Schrittmacher und Überleitungsstörungen und
- die kombinierten Rhythmusstörungen.

Die angegebenen Häufigkeiten beziehen sich dabei auf die jeweilige Gesamtzahl der untersuchten Patienten (Tab. 5).

Die Häufigkeit der Rhythmusstörungen bei unterschiedlichen Medikamenten sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Die Anzahl der in jeder Gruppe auftretenden Herzrhythmusstörungen kann hier größer sein als in der Tabelle 5.

Herzrhythmusstörungen, die bei einem Patienten auftraten, wurden nämlich bei jedem gegebenen Medikament gesondert gezählt. Entsprechendes gilt für die Tabelle 7, in der folgende Rhythmusstörungen unterschieden wurden: supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, wandernde Schrittmacher, Knotenrhythmen, AV-Dissoziation und andere Rhythmusstörungen. In dieser Tabelle wurden die jeweiligen Rhythmusstörungen auf die Gesamtzahl der auftretenden Rhythmusstörungen und nicht auf die Zahl der untersuchten Patienten bezogen.

Tabelle 3: Beeinflussung der Arrhythmiehäufigkeit durch eine Herzmedikation

	pathologisches EKG		normales EKG	
	keine Rhythmus- störung	Rhythmus- störung	keine Rhythmus- störung	Rhythmus- störung
mit Herzmedikamenten vorbehandelt	26,4 %	73,6 %	33,3 %	66,6 %
nicht vorbehandelt	31,3 %	68,7 %	35,2 %	64,8 %

Tabelle 4: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen bei verschiedenen Narkoseeinleitungen

Gruppe	A	B	C	D	E	F	G	H	Gesamt
Anzahl der Patienten	115	112	109	109	98	110	102	204	959
Rhythmusstörungen treffen auf bei	44 - 38,3 %	60 - 53,6 %	49 - 44,9 %	44 - 40,4 %	37 - 37,7 %	40 - 36,4 %	32 - 31,4 %	23 - 11,3 %	329 - 34,3 %

Tabelle 3: Häufigkeit bestimmter Rhythmusstörungen bei verschiedenen Narkoseeinleitungen bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl der Patienten

Gruppe	A	B	C	D	E	F	G	H	Gesamt
Anzahl der Patienten	115	112	109	109	98	110	102	204	959
sinusbradycardie	3 2,6%	9 8,1%	5 4,6%	8 7,3%	11 11,2%	7 6,4%	19 18,6%	8 3,9%	70 7,1%
sinustachycardie	15 13,1%	16 14,3%	13 11,9%	4 3,7%	12 12,2%	17 15,4%	6 5,9%	10 4,9%	89 9,3%
periodisch auftretende Extrasystolen	14 12,2%	19 17,0%	19 17,4%	29 26,6%	13 13,3%	16 14,5%	7 6,9%	4 1,9%	134 14,0%
komplettierte Herzrhythmusstörungen	11 9,6%	2 1,8%	12 11,0%	2 1,8%	1 1,0%			1 0,05%	36 3,7%

Tabelle 6: Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei unterschiedlichen Medikamenten

Gruppe	DHBP	Diazepam	Fentanyl	Barbiturat	Etomidate	Pancuronium	Lysthenon	Intubation	Alid /Panc
A				22 = 6,8 %			22 = 4,1 %	26 = 2,7 %	18 = 3,4 %
B	18 = 4,1 %		20 = 2,4 %				20 = 3,7 %	27 = 2,8 %	17 = 3,2 %
C	17 = 3,9 %		22 = 2,6 %	21 = 6,5 %			18 = 3,4 %	24 = 2,5 %	16 = 2,9 %
D	16 = 3,6 %		24 = 2,8 %			13 = 3,1 %		28 = 2,9 %	
E		23 = 5,7 %	23 = 2,7 %	20 = 6,2 %		14 = 3,3 %	24 = 4,5 %	26 = 2,7 %	18 = 3,3 %
F	21 = 4,8 %		21 = 2,5 %		12 = 2,9 %			24 = 2,5 %	
G		24 = 5,9 %	19 = 2,3 %		13 = 3,1 %		26 = 4,8 %	27 = 2,8 %	
H		23 = 5,7 %	25 = 2,9 %		13 = 3,1 %	10 = 2,4 %		30 = 3,1 %	20 = 3,7 %
Herzrhythmus- störungen	72 = 16,4 %	70 = 17,3 %	154 = 18,2 %	63 = 19,6 %	38 = 9,1 %	37 = 8,7 %	110 = 20,5 %	212 = 22,1 %	89 = 16,6 %
Gesamt	440	404	844	322	416	423	576	999	536

Tabelle 7: Art der aufgetretenen Rhythmusstörungen

Art der Rhythmusstörung	Häufigkeit
supraventrikuläre Extrasystole	21,3 %
ventrikuläre Extrasystole	27,1 %
wandernde Schrittmacher	20,4 %
Knotenrhythmen	13,9 %
A-V-Dissoziation	6,4 %
andere Rhythmusstörungen	10,9 %

Nach Lown und Mitarbeiter (266) und anderen Autoren (267) hat die Häufigkeit von Rhythmusstörungen eine größere prognostische Bedeutung als die Art der gefundenen Störungen. Ventrikuläre Extrasystolen sind dabei zur Identifikation der Gefährdung des Patienten besonders wichtig. Die von Lown vorgeschlagene Gefährdungsgradeinteilung erfaßt deswegen nur die ventrikulären Rhythmusstörungen und läßt die Vielzahl anderer Rhythmusstörungen von geringerer klinischer Bedeutung außer Betracht. In unserem Kollektiv handelte es sich bei den festgestellten ventrikulären Ektopien vorwiegend um Störungen der Gruppe 1 nach Lown. In der Mehrzahl waren sie nur vereinzelt oder kurzzeitig zu registrieren. Nur bei 11 Patienten, auf die einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs verteilt, fanden sich schwerere ventrikuläre Rhythmusstörungen der Gefährdungsgruppe 2, 3 und 4. Durch entsprechende Maßnahmen, wie Änderung des Anästhesieregimes, Verbesserung der Sauerstoffversorgung oder entsprechende antiarrhythmische Medikation, konnten diese Störungen beseitigt oder zumindest wesentlich verbessert werden. Eine besondere statistische Aufschlüsselung oder die Ableitung prognostischer Rückschlüsse erscheinen bei der kleinen Zahl der Fälle und wegen der nur kurzfristigen Ableitung des EKG während der Einleitungsphase, nicht gerechtfertigt.

Narkose und Operation stellen immer einen schweren Eingriff in die Integrität des Patienten und seiner Vitalfunktionen dar. Sie sind daher immer noch mit einem entsprechenden Risiko verbunden (232), so liegt die Letalitätssrate der Narkose auch heute noch zwischen 20 und 70 %. 10 bis 15 % aller Anästhesie-Todesfälle treten in der Einleitungsphase auf (233). Die Kürze dieser Zeitspanne, der Zeitraum vom Beginn der Narkose bis zum Eintreten der Operationsfähigkeit, steht dabei nach Bergmann in einem umgekehrten Verhältnis zum Grade der Belastung der Kreislaufhomöostase des Kranken.

Ein Teil dieser Komplikationen ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß es durch die Fortschritte der Anästhesie und Chirurgie möglich geworden ist, mehr Patienten mit erheblichen Risikofaktoren zu operieren. Krankheiten, die noch vor zehn Jahren als Kontraindikation für jeden operativen Eingriff galten, sind heute als Indikation für einen solchen anerkannt. Die außerordentliche Erweiterung der Operationsindikation hat zu einem nichtlinearen Anstieg der Narkosen auch bei kardialen Risikogruppen geführt. Untersuchungen aus den Vereinigten Staaten zeigen, daß die Zahl der alten Patienten und damit der Patienten mit koronaren Herzkrankheiten mit der Zunahme der Lebenserwartung und mit der Zunahme der Bevölkerungszahl steigt. Nach Moffit (234) mußte sich bereits 1974 jeder siebte Amerikaner einem operativen Eingriff unterziehen. Fischer (235) berichtet über 8 856

risikobelastete Patienten unter 18 158 Fällen eines gemischt operativen Krankengutes des Universitäts-Klinikums Kiel. Bei Notfalloperationen betrug die Risikobelastung sogar 83 %. Auch etwa 5 % der jüngeren Bevölkerung leidet an einer bekannten oder suspekten Herzkrankheit. Etwa ein Siebtel dieser vorgeschädigten Bevölkerungsgruppe muß sich während eines Jahres einer Operation unterziehen.

Die Narkose- und Operationsfähigkeit eines jeden Menschen ist nicht allein von seinem Allgemeinzustand, sondern besonders vom Zustand seines Herzens, einem der empfindlichsten und zugleich einem der wenigen die Narkosefähigkeit limitierenden Organe, abhängig. Kardiale Vorerkrankungen und narkosebedingte kardiale Komplikationen haben trotz aller Fortschritte unverändert ihre Bedeutung behalten. Weniger als drei Monate zurückliegender Myokardinfarkt, Herzmuskel- und Koronarinsuffizienz, Vitien, Herzrhythmusstörungen - besonders Tachykardien, Tachyarrhythmien, ventrikuläre Dysrhythmien, AV-Blockierungen - Hypertonus, und die Pharmakotherapie mit Herzglykosiden, Betasympathikolytika und antihypertensive Mittel können eine wesentliche Rolle für diese Zwischenfälle darstellen.

Zu den wesentlichsten anaesthesiologischen Aufgaben gehört es deswegen, Vorerkrankungen festzustellen, das Risiko einzuschätzen und durch eine geeignete Vorbehandlung die Ausgangssituation soweit wie möglich zu verbessern. Zur Narkose selbst ist dann die geeignetste und zweckmäßigste Form auszuwählen und individuell auf den Patienten abzustimmen. Während der Narkose und Operation muß der Patient so optimal wie möglich über-

wacht werden, damit die Einflüsse der verwendeten Anästhesiemittel und der operativen Maßnahmen rechtzeitig erkannt und schädigende Auswirkungen sofort abgestellt werden können. Die Überwachung der Atemfunktion stellt im allgemeinen kein größeres Problem dar. Da die Sauerstoffversorgung durch Intubation und Beatmung in der Regel sichergestellt werden kann, steht dabei weniger die narkotikabedingte Atemdepression als vielmehr die Beeinflussung der Herz-Kreislauffähigkeit im Vordergrund.

Am Kreislaufsystem können Medikamente zentral, das heißt auf das Herz direkt oder in der Peripherie des Kreislaufs wirken. Die Funktion des Herzens kann durch eine Veränderung der Kontraktilität des Myokards (inotroper Effekt), der Erregbarkeit (bathmotroper Effekt), der Schlagfrequenz (chronotroper Effekt) und der Überleitungszeit (dromotroper Effekt) beeinflusst werden.

Die dauernde Kontrolle der Herztätigkeit ist schwierig. Die Wichtigkeit der Überwachung der Herzfunktion wird heute nicht mehr bestritten. Nur welche Parameter gemessen und festgehalten werden sollen, ist Grund einer steten Diskussion.

Die verlässlichsten Daten lassen sich durch direkte invasive Messungen gewinnen. Sie geben dem Kliniker verlässliche und sichere quantitative Informationen. Diese direkten Techniken haben jedoch ihre eigenen Begrenzungen. Eine Rechts- und Linkskatheterisierung ist eine zeitaufwendige und oft komplizierte, gelegentlich gefährliche Maßnahme,

die zu Komplikationen mit möglicherweise tödlichem Ausgang führen kann. Schmerzhaft und möglicherweise gefährliche Maßnahmen sind am Menschen allein aus wissenschaftlichen Gründen aber nicht oder weniger oft wiederholbar. Häufige Bestimmungen, wie sie bei klinisch pharmakologischen Untersuchungen mit unterschiedlicher Dosierung und/oder im Vergleich mit einer oder mehreren Referenzsubstanzen erforderlich sind, können also nicht oder nur schlecht durchgeführt werden. Nichtinvasive Methoden, die im klinischen Betrieb besonders unter Narkose- und Operationsbedingungen gebraucht werden können, stehen noch nicht zur Verfügung. Ob die Messung der systolischen Zeitintervalle (STI) einen Umschwung bringen wird, kann noch nicht gesagt werden.

Die in der klinischen Praxis routinemäßig durchgeführten Messungen des arteriellen Blutdrucks, der Pulsfrequenz, und des zentral venösen Drucks, sowie auch die experimentell häufig benützte Registrierung des Herzzeitvolumens, kontrollieren zwar die Transportleistung, die aus dem Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz gemessen werden kann, vermögen aber über den Angriffspunkt des Narkotikums am Herzkreislaufsystem nichts auszusagen. Ein Narkosemittel kann sowohl durch direkte Einwirkung auf den Herzmuskel und Verminderung seiner Kontraktionsfähigkeit, als auch durch Änderung des peripheren Gefäßwiderstands eine Kreislaufdepression hervorrufen. Die Reaktion des kardiovaskulären Systems auf die in der Narkose verwendeten Mittel ist dabei ein komplexes Geschehen. Es ist sicher, daß alle Narkotika eine mehr oder weniger starke Beeinträchtigung der Myokardkontraktilität verursachen. Direkte Einwirkungen auf die Zell-

membran und die Ionenströme, indirekte Einflüsse durch die Beeinflussung des zentralen Nervensystems, des autonomen Nervensystems auf Chemo- und Pressorezeptoren, den Säure-Basen-Haushalt, die Elektrolyte und Veränderungen der Blutgase, können die Homöostase des Kreislaufs sehr schnell und erheblich beeinträchtigen.

Die kardiale Leistungsbreite wird durch zwei Mechanismen geprägt, erstens durch die Kontraktionskraft, die weitgehend durch den Frank-Starling-Mechanismus bestimmt ist, und zweitens durch Änderungen der Kontraktilität.

Zur Beurteilung der Herzkreislauffunktion stehen uns bis heute weder der Idealparameter noch die Idealmethode zur Verfügung. Die Messung der Kontraktilität wäre unter Anästhesiebedingungen sicher sehr wünschenswert. Sie ist jedoch gerade unter den Bedingungen der Anästhesie und der Operation wegen der sich dauernd ändernden Verhältnisse nur schlecht möglich.

Die Kontraktilität des schlagenden Herzens kann nicht direkt bestimmt werden. Zu ihrer Erfassung wird der Kontraktilitätsindex nach Veragut und Krayhenbühl verwendet. Der Quotient wird nach Bestimmung der maximalen isovolumetrischen Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dP/dt_{\max}$) und des zu diesem Zeitpunkt erreichten augenblicklichen Ventrikeldrucks (instantaneous developed pressure $\frac{dP/dt_{\max}}{IP}$) gebildet. Mit Hilfe dieses Kontraktilitätsindex kann nun klar unterschieden werden, ob eine Abnahme des Herzzeit-

volumens auf einer Minderung der Kontraktilität selbst oder aber auf einem negativen Frank-Starling-Effekt infolge peripherer Vasodilatation beruht. Die empfohlenen verschiedenen anderen Kontraktilitätsindices bieten gegenüber der Verwendung von $\frac{dP/dt_{\max}}{IP}$ keine entscheidenden Vorteile.

Außer den Kontraktionsindices stehen keine Informationen zur Verfügung. Nichtinvasive Methoden sind im operativen Betrieb nur selten anwendbar, außerdem ist ihre Störanfälligkeit außerordentlich hoch. Invasive Methoden liefern zwar bessere Daten, sind aber nicht ungefährlich für den Patienten und deswegen nur bei ausgewählten Fällen indiziert.

Die bathmotropen Effekte beeinflussen die Erregbarkeit des Herzens. Die Bedeutung dieser Einflüsse bei der Pathogenese bestimmter Arrhythmien kann jedoch nur vermutet werden. Wir verfügen bis jetzt nicht über Methoden, diese Aktionen beim Menschen zu messen.

Für die Untersuchung des chronotropen Effekts von Medikamenten auf Herzfrequenz und/oder auf Herzrhythmus befinden wir uns in einer glücklichen Ausnahmesituation. Invasive Eingriffe sind hier nicht erforderlich, da die normale Elektrokardiographie in der anästhesiologischen Praxis zur Erfüllung dieser Aufgaben meistens völlig ausreicht.

Der dromotrope Effekt von Medikamenten kann gleichfalls häufig in der Elektrokardiographie beobachtet werden, wenn auch die His-Bündel-Elektrokardiographie klar die Bedeutung und Grenzen der Oberflächen-

Elektrokardiographie mit 12 Ableitungen für die Wiedergabe grundsätzlicher elektrophysiologischer Phänomene in der Dromotropie aufzeigt.

Leicht wiederholbare, nichtinvasive Untersuchungen, wie das EKG, stellen keine Gefahr und nur geringe Belästigungen für den Patienten dar. Auch Änderungen der kardiovaskulären Funktionen durch Schmerz oder Angst, die bei invasiven Methoden bei fast allen Patienten beobachtet werden, sind praktisch vermieden oder zumindest erheblich vermindert. Die Untersuchungsmethoden sind den Patienten häufig bekannt, lange Aufklärungsgespräche deswegen meist nicht erforderlich. Die Skepsis gegenüber unbekanntem Neuen mit ihrer Beeinträchtigung des vegetativen Systems ist wesentlich geringer. Die weniger verlässlichen und mehr gestreuten Daten können durch häufigere Untersuchungen und Kontrollen wesentlich verbessert werden. Bei richtiger Interpretation und kombinierter Anwendung ist mit Hilfe eines Elektrokardiogrammes eine Information über Trend, Ausmaß und funktionelle Konsequenzen bei der Verabreichung von Medikamenten für klinische Zwecke häufig möglich. Mit Einschränkungen lassen sich auch über die inotrope Wirkung von Medikamenten und damit über die Verminderung der Herzleistung durch das EKG Aussagen machen.

Neben der Rhythmik und der absoluten Kontraktionsfrequenz spielt der Kontraktionssynergismus für die kardiale Pumpfunktion eine entscheidende Rolle. Bei zahlreichen Rhythmusstörungen, sowohl Reizbildungs- als auch Reizleitungsstörungen, kann die Herzauswurfleistung aufgrund unkoordinierter Erregungsabläufe erheblich beeinträchtigt sein. Eine gestörte Synergie

der Vorhof- und Ventrikelmuskelkontraktionen kann trotz normalen Erregungsablaufes auftreten und zu Kontraktionsverlust führen (235).

Im EKG auftretende myokardiale Hypoxiezeichen können auch eine negative Inotropie anzeigen. Korrelationen der elektrokardiographischen Veränderungen mit dem klinischen Status des Patienten geben zusätzlich Aufschluß über die Gründe für diese Veränderungen. Das EKG kann damit als ein Frühwarnsystem für möglicherweise auftretende schwere kardiale Störungen in der Anaesthesie genutzt werden.

Das im Anaesthetie- oder Operationssaal abgenommene Elektrokardiogramm unterscheidet sich aber in zwei wichtigen Punkten von dem im EKG-Labor oder auf der Station abgenommenen:

- 1) Es besteht eine größere Möglichkeit für das Auftreten von Artefakten.
- 2) Der Ablauf der Signale ändert sich durch die Bedingungen der Anaesthetie und Operation außerordentlich rasch.

Faktoren dafür sind Veränderungen der Art und der Konzentration der verabreichten Narkosemittel, Maßnahmen wie Intubation, Lageänderung, Atmung, Temperatur, Verwendung von Diathermie, Blutdruck, Pulsfrequenz, Bewegungen, Zug und Druck durch Instrumente, Blutverlust und Absaugemanöver.

Wir haben deswegen in unsere Untersuchungen nur die Einleitungsphase eingeschlossen, da hier nicht nur eine größere Anzahl von Abweichungen der Herzfrequenz und des Rhythmus zu erwarten war, sondern auch diese Phase von chirurgischen Eingriffen und Veränderungen durch die Operation noch nicht beeinträchtigt ist. Es bestand so die Hoffnung, einigermaßen exakt die Einflüsse der verwendeten Medikamente auf die Rhythmizität zu erkennen.

Für die Wahl des Ableitungssystems waren praktische Gesichtspunkte ausschlaggebend. Das System sollte für den Routineeinsatz brauchbar und mit den im medizinischen Alltag sonst angewendeten Verfahren kompatibel sein, da nur bei Beibehaltung des gewohnten elektrokardiographischen Ableitungssystems eine sichere Befundkontrolle möglich und Vergleiche durchführbar erschienen. Die zeitweise angewendete doppelte Registrierung, die bei einem größeren Teil unserer Patienten durchgeführt wurde, sollte bei Störungen der technischen Einrichtungen des Bandspeichers eine Befunderhebung in üblicher Weise sicherstellen und für klinische Zwecke eine sofortige Simultankontrolle ermöglichen.

Ein normales EKG eignet sich wegen seiner klaren Funktion zwischen bestimmten eichbaren Spannungen zu definierten Zeiten anscheinend ideal für die Computerauswertung. Gegenüber dem EEG und dem EMG zeichnet es sich durch seinen reproduzierbaren, einfachen und periodisch wiederkehrenden Formvariationsinhalt aus. Sowohl für die Patientenüberwachung

als auch für die Analyse von Befunden ergeben sich jedoch 2 Hauptfehlerquellen.

- 1) Das nicht sichere Erkennen von Artefakten und
- 2) die Schwierigkeit mit Hilfe des Wellenerkennungsprogramms und Vermessungsprogramms besondere Rhythmusstörungen genau zu erkennen und zu klassifizieren (236, 237, 238).

In der Praxis, besonders unter Anaesthesie- und Operationssaalbedingungen, können die Registrier- und Ableitbedingungen aus vielen Gründen (Elektrodenlage, Frieren, Schwitzen, Zittern, mechanische Störungen etc.) ungünstig beeinflusst werden, so daß bei der Analyse mit erheblichen Artefakten gerechnet werden muß. Eine verbreitete, aber zweifelhafte Methode sauber aussehende EKG's zu registrieren, ist dann die Benützung von elektrischen Filtern. Hier werden bei der Suche nach Rhythmusstörungen noch eindeutig erkennbare P-Zacken durch die Filterung so abgeflacht, daß der Rechner sie bei der Auswertung übersieht und die Diagnose "Knotenrhythmus" stellt. Gleichartige Schwierigkeiten ergeben sich bei der Erkennung kleiner Wellen und ihren Abgrenzungen von artefiziellen Unebenheiten der Nulllinie. Durch Heranziehung von Brustwandableitungen, V 1 und V 2, die im allgemeinen weniger durch Artefakte überlagert werden, kann die Diagnosequalität verbessert, jedoch nicht gesichert werden. Bei der Erkennung von Rhythmusstörungen machen die supraventrikulären Extrasystolen wesentlich größere diagnostische Schwierigkeiten als die ventrikulären. Aufgrund ihrer schmalen regelrechten QRS-Gruppen sind sie formal nicht von Normalaktionen zu

unterscheiden. Vom Rechner kann dabei lediglich der gestörte RR-Abstand ohne kompensatorische Pause und die vorausgehende P-Welle als Kriterium verwendet werden. Diese P-Wellen sind aber unter Umständen nicht in allen Ableitungen von den T-Wellen zu differenzieren. Das bei uns verwendete Riedel-Programm ist nach Meyer dabei auch anderen Programmen unterlegen. Die Diagnose der ventrikulären Extrasystole mit ihrer breiten QRS-Gruppe, der stark unterschiedlichen Form mit verlangsamtem Anstieg der R-Zacke und diskordanter ST-T-Richtung und kompensatorischer Pause wird dagegen leicht erkannt.

Einzelne ventrikuläre Extrasystolen machen kaum Schwierigkeiten in ihrer Erkennung, wenn sie bei der Aufnahme erfaßt wurden. Bei Auftreten in regelmäßigen Folgen, z.B. als Bigeminus oder in Verbindung mit Vorhofflimmern oder Knotenrhythmus sind sie häufig jedoch vom Rechner nicht eindeutig zu klassifizieren. Bei tachykarden Rhythmusstörungen, wie paroxysmalen ventrikulären Tachykardien wiederum ist es für den Rechner schwierig zwischen den sehr schnell aufeinanderfolgenden sehr breiten QRS-Gruppen eine isoelektrische Linie zu finden, von wo aus die Vermessung vorgenommen werden kann. Es werden lediglich mit bestimmter Frequenz auftretende Kurvenmaxima gefunden, aus denen auf eine Tachykardie geschlossen werden kann. Eine genaue Vermessung und sichere Klassifizierung ist wegen der fehlenden Bezugslinie nicht möglich.

Für das sichere Erkennen von langsamen Rhythmusstörungen, Überleitungsstörungen höheren Grades, AV-Blockierungen 2. u. 3. Grades, genau wie bei vereinzelt, selten einfallenden andersartigen Rhythmusstörungen sind

die in fast allen off-line Programmen registrierten und ausgewerteten Rhythmusstreifen von 6 - 10 sec Dauer zu kurz. Durch eine Verlängerung der Registrierung, wie sie auch im Routinebetrieb angewandt wird, wäre die Erkennungsmöglichkeit zwar besser, der Rechner aber sehr viel mehr belastet. Selten auftretende Rhythmusstörungen werden bei kurzen Registrierungen so nur mehr oder weniger zufällig erfaßt. Bei langen diastolischen Pausen regelt der Rechner zusätzlich die Empfindlichkeit so stark herunter, daß er regelmäßig auftretende T-Wellen als niedergespannte QRS-Gruppen wertet und Ersatzschläge als Extrasystolen erkennt.

Aufgrund der geschilderten und bei allen vorliegenden Computerprogrammen noch nicht völlig gelösten Schwierigkeiten, erscheint das menschliche Auge der automatisierten Erkennung und Klassifizierung von Rhythmusstörungen noch überlegen zu sein.

Noch kann ein befundender Arzt mit seinem optischen Erfassungsvermögen wesentlich sicherer als ein Rechner mit seinem umständlichen Vermessungsprogramm pathologische Zusammenhänge erkennen. Selbst bei gestörtem EKG, bei denen die Computerprogramme entweder die Diagnose Extrasystole oder Artefakt auswerfen, kann mit einiger Übung und durch die besondere Beachtung, z.B. der P-Wellen in den Brustwandableitungen, das gleichzeitige Einbeziehen der absoluten Arrhythmie und durch das Abstrahieren von Artefakten, häufig die Diagnose noch wesentlich sicherer gestellt werden als dies durch einen Computer, für den lediglich das Verhältnis von Nutzsignal zu Störsignal als Signal-Rauschverhältnis ganz entscheidend für die Diagnose ist, möglich wäre.

Ein Teil der aufgezeigten Schwierigkeiten konnte bei unseren Untersuchungen durch die Hinterbandkontrolle, bei der noch während der Aufnahme das EKG über einen zweiten Lesekopf vom Magnetband wieder abgespielt, demoduliert und über einen normalen EKG-Schreiber ausgegeben wird, korrigiert oder vermieden werden. Ein Teil der Elektrokardiogramme waren dann durch einen Arzt noch auswertbar. Ein weiterer Teil der EKG's war wegen technischer Defekte in der Anlage, die immer in einem gewissen Umfang auftreten werden, wegen Wartungsarbeiten etc. überhaupt nicht auf Bandspeicher aufzunehmen und wurde ebenfalls nur über einen normalen Elektrokardiographen auf Papierband aufgenommen und konventionell ausgewertet.

Die Häufigkeit des Auftretens und Erkennens kardialer Störungen während der Anaesthesie hängt auch entscheidend von der angewandten Überwachungsmethode ab. Je lückenloser ein Patient überwacht wird, desto mehr Rhythmusstörungen sind festzustellen. Im üblichen Routinebetrieb werden zur Kontrolle und Diagnostik der elektrischen Erscheinungen und ihrer Veränderungen Elektrokardioskope mit wandernden Lichtpunkten und Nachleuchtschirmen benutzt. Die sich verhältnismäßig schnell bewegenden und wieder verschwindenden Kurven der Elektrokardiogramme geben zwar gröbere Veränderungen ausreichend sicher auch für weniger geübte Untersucher wieder, feinere Veränderungen sind jedoch nur durch erfahrene Ärzte mit hinreichender Sicherheit zu diagnostizieren.

Die Bilder der Speicheroszilloskope sind aus diesem Grunde zur Überwachung

besser geeignet als normale oszilloskopische Bilder. Das langsam laufende Bild kann auch von weniger Erfahrenen besser beurteilt werden. Die vom Elektronenstrahl geschriebene Kurve wandert als ununterbrochenes Band nach seitlich aus. Das Bild kann lange genug betrachtet und sogar festgehalten werden. Es ist eine ausreichend genaue Beurteilung und sogar Vermessung möglich. Auch Konsultationen sind durchführbar, so daß die diagnostischen Möglichkeiten außerordentlich verbessert werden.

Aufzeichnungen dagegen sind sehr viel aufwendiger und nur für genaue Untersuchungen oder die Dokumentation erforderlich.

Außer von der genauen elektrokardiographischen Überwachung hängt die Häufigkeit des Auftretens kardialer Störungen während der Einleitungsphase einer Narkose von den Anaesthesiemitteln, dem verwendeten Anaesthesieverfahren, und dem funktionellen Zustand des kardiovaskulären Systems ab.

Es ist allerdings außerordentlich schwierig, eine absolute und sichere Quantifizierung des gesamten myokardialen Status beim Ganztier und natürlich auch beim Menschen zu treffen. Die direkten Einwirkungen der zur Narkose verwendeten Mittel werden durch indirekte über das sympathische und parasympathische Nervensystem vermittelte Effekte verschleiert und verändert (147). Die am Menschen oder am Ganztier erfaßbaren kardiozirkulatorischen Parameter stellen eine Resultante der direkten Myokardwirkung der untersuchten Substanzen und der autoregulativen kompensatorischen Einflüsse dar (146, 147, 239). Dazu kommen möglicherweise Interaktionen der untersuchten

Substanzen, die in ihren Auswirkungen bis heute überhaupt nicht oder nicht ausreichend untersucht werden konnten.

Weiterhin ist darauf hinzuweisen, daß trotz gleichartiger Gewichtsmengen der verwendeten Pharmaka nicht immer gleich starke Wirkungen im klinischen Betrieb erzielt werden.

Neben den oben genannten Faktoren spielen das Alter und das Geschlecht der Patienten nur eine untergeordnete Rolle. Wenn sich in unserem Material ein signifikanter Unterschied der Arrhythmiehäufigkeit zwischen den über 40-jährigen und unter 30-jährigen sichern läßt, dann muß das nach allgemeiner klinischer Erfahrung auf die unterschiedliche Verteilung von Vorschädigungen, besonders des Herzens, zurückzuführen sein. Diese treten im höheren Alter gehäuft auf, ebenso wie hier Verschlechterungen des Allgemeinzustands häufig kombiniert mit schweren Erkrankungen zu finden ist.

Dazu kommt, daß sich bis jetzt keines der vielen in der Anaesthesie intravenös verwendeten Präparate als brauchbares Mononarkotikum profilieren konnte. Die Eigenschaften, die dafür erforderlich wären, sind zu unterschiedlich und schließen sich sogar zum Teil gegenseitig aus.

Die verwendeten Mittel zielen darauf ab, dem Patienten eine schnelle, angenehme Einleitungsphase ohne Exzitation zu vermitteln, dabei das Herz und den Kreislauf so wenig wie möglich zu belasten, und rasch eine ausreichende tiefe Analgesie bei möglichst oberflächlicher Narkose und guter

Verträglichkeit für den Patienten zu erzielen. Zur Operation selbst sollen dem Chirurgen ausreichende Arbeitsbedingungen durch zusätzliche Relaxation geschaffen werden.

Solcherart potente Pharmaka würden jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit die Gefahren schwerwiegender Nebenwirkungen in sich bergen.

Nach verschiedenen Perioden von Enthusiasmus zeigen objektive Versuche, daß alle pharmakologischen Entwicklungen für die Anaesthetie das kardiovaskuläre System beeinträchtigen und zu schweren Komplikationen, besonders bei Patienten mit reduzierten myokardialen Reserven führen können (240).

Die Effekte von Anaesthetika auf die kardiale elektromechanische Aktivität wurde im vorderen Teil der Arbeit bereits beschrieben. Bei der Besprechung der verwendeten Medikamente kann vorausgesetzt werden, daß alle Anaesthetika das Myokard deprimieren und die resultierenden Kreislaufveränderungen auch zu Rhythmusstörungen führen können. Die Intrinsic-Fähigkeit der zur Anaesthetie verwendeten Mittel, Arrhythmien zu erzeugen, variiert jedoch merklich. In unseren Untersuchungen zeigte sich eine Variationsbreite des Auftretens von Arrhythmien von 20,5 % beim Lysthenon bis zu 8,7 % bei der Verwendung von Pancuronium.

Bei der Auswahl, der von uns untersuchten Narkosemittel wurden sowohl diejenigen Mittel ausgeschlossen die als kardiodepressorisch in stärkerem Ausmaß bekannt sind als auch jene, die den Patienten bei der Anwendung nach

allgemeiner Erfahrung durch ihre Applikationsform unangenehm erscheinen.

Die Barbiturate, seit fast 50 Jahren in Gebrauch, werden auch heute noch als Einleitungsmittel weltweit verwendet. Ihre ungünstige Einwirkung auf das kardiorespiratorische System ist seit Jahrzehnten bekannt. Dabei spielen sowohl direkte als auch indirekte Einflüsse auf Herz und Kreislauf eine Rolle. In unserem Material waren die Barbiturate mit 19,6 % an den registrierten Arrhythmien stark beteiligt. Über Arrhythmien nach ihrem Gebrauch wird in der Literatur außerordentlich selten berichtet. Das hat mehrere Gründe:

- Barbiturate werden selten als Erhaltungsmittel einer Anaesthetie und nur in geringer Dosis verabreicht
- Barbiturate werden vorsichtig und langsam unter Vermeidung einer verlängerten Apnoe gegeben
- Arrhythmien bestehen nur während kurzer Perioden und enden oft spontan
- Der Gebrauch von Atropin vermindert die Tendenz zum Auftreten von Barbiturat-Arrhythmien, aber er verhindert diese nicht

Die kardiotoxische Wirkung erzeugt bei klinischen Dosen einen Abfall des systolischen Blutdrucks von 10 - 20 %, die Herzfrequenz steigt ungefähr um den gleichen Betrag. Diese direkte negativ inotrope Eigenschaft wird auf eine Beeinträchtigung der elektromechanischen Koppelung zurückgeführt (241).

Kalzium wird in Anwesenheit von Barbituraten fester gebunden, so daß von der Plasmamembran während einer Erregung weniger Kalziumionen freigesetzt

werden können. Durch eine gleichzeitige Vasokonstriktion wird der durch die Myokarddepression ausgelöste Blutdruckabfall aufgefangen, wofür hauptsächlich eine Vagusdämpfung oder eine Erhöhung zirkulierender Katecholamine verantwortlich gemacht wird (242).

Die Koronardurchblutung wird durch Barbiturate konzentrationsabhängig, entsprechend der Abnahme des Herzminutenvolumens und des Perfusionsdrucks, vermindert. Über die Pressorezeptoren reflektorisch ausgelöste Drucksteigerungen werden durch Verminderung der Ansprechbarkeit des Vasomotorenzentrums durch die Barbituratnarkose stark abgeschwächt bzw. unterdrückt. Bei Abflachung der Narkose durch Umverteilung des Medikaments kommt gewöhnlich eine reflektorische Übererregbarkeit zustande, durch die auch die vegetative autonome Reflextätigkeit beeinflußt und der Vagus stimuliert werden kann. Durch diesen erhöhten vagalen Impuls können Herzrhythmusstörungen, meist ventrikuläre Extrasystolen, auftreten.

Zu den direkten Kreislaufwirkungen gesellen sich indirekte Einflüsse, vorwiegend durch Beeinflussung der Atmung im Sinne einer Atemdepression. Bestimmte respiratorische Manöver zur Abwendung der Hypoxie können zu einem Abwärtsschritt der kardialen Schrittmacher vom SA-Knoten zum Vorhof und zum AV-Knoten führen, und dann eine AV-Dissoziation erzeugen. Starke Hyperventilation kann Arrhythmien durch Stimulation der Dehnungsrezeptoren in der visceralen Pleura oder parietalen Parenchym durch Veränderungen des intrathorakalen Druckes hervorrufen. Durch den venösen Rückstau

im Herzen und durch Veränderung der Blutgase kann eine vagale Reflexbahnung auftreten. Die arterielle Hypotension führt gleichzeitig zu einer zusätzlichen Erniedrigung des Auswurfvolumens und sekundär zu postarteri-
o-lem Pooling und vermindertem venösen Rückfluß.

Das nach der Einschlafphase zur Erleichterung der Intubation verwendete Lysthenon ist mit 20,5 % am Auftreten aller Rhythmusstörungen beteiligt. Bei anderen Autoren schwankt diese Häufigkeit je nach Patientenauswahl und Narkosemethode zwischen 10 und 100 % (1, 243). Nach einer Barbiturateinleitung führt es immerhin bei 4,1 % der Patienten zu solchen Erscheinungen. Vorwiegend finden sich dabei langsame Rhythmen vom Typ der polymorph-bradykarden Arrhythmie (Sinusbradykardie, supraventrikuläre Leitungsstörungen, Knotenrhythmus, kurzzeitige Blockbilder). Außerdem können ventrikuläre Extrasystolen, Hypo- und Hypertension auftreten.

Die kardialen Effekte von Succinyl wurden vielen Fakten zugeordnet: Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels durch Permeabilitätsänderungen an den Endplatten, und damit Veränderungen des Ionengleichgewichts in den Herzzellen, postganglionäre Sympathikusreizung, direkte Stimulierung der Nebennieren mit nachfolgender Freisetzung von Adrenalin oder direkte Einwirkungen auf das Herz (244, 245).

Der am häufigsten postulierte Kaliumanstieg ist dabei insignifikant und erreicht im allgemeinen nur bei vorgeschädigten Patienten mit Verbrennungen oder Polytraumatismen wirksame Höhen (246). Eine Stimulation der cholin-

gen Rezeptoren, z.B. im Carotissinus, oder eine direkte Stimulation des Herzens erscheint als die wahrscheinlichste Ursache.

Die kardiovaskulären Wirkungen von Lythyon sind praktisch der Acetylcholinwirkung gleich, was bei den chemisch ähnlichen Strukturen der Stoffe nicht überrascht (247). Das Auftreten dieser Störungen in unserem Krankengut, trotz der Vorgabe eines nichtdepolarisierenden Relaxans, läßt sich am leichtesten durch die Annahme einer zu kleinen Dosis von Atropin erklären. Eine zusätzliche Gabe dieses Vagolytikums ist nach unserer und der Ansicht verschiedener Autoren (245, 246, 247) in der Lage, diese Erscheinungen zu vermindern oder abzublocken. Die nach der Relaxierung folgende Intubation führte bei insgesamt 22,1 % aller Patienten zu Rhythmusstörungen. Unter der Barbiturateinleitung wurden solche Veränderungen bei 2,7 % der Patienten gefunden. Andere Autoren geben in dieser Phase eine Häufigkeit zwischen 0,5 und 90 % an (248, 81). Diese Unterschiede in den Prozentzahlen werden zum Teil durch die Verschiedenartigkeit der Mittel, die den Patienten vor der Intubation gegeben wurden, und durch die Methoden der Aufzeichnung bzw. der Analyse der Arrhythmien erklärt. Nur sehr exakte Aufzeichnungen erlauben in dieser Phase wegen dauernd eingestreuter Artefakte einigermaßen sichere Hinweise auf Rhythmusstörungen.

In unserem Krankengut fanden wir – übereinstimmend mit anderen Autoren (5) – während der Intubation Sinusarrhythmien vom langsamen und schnellen Typ, Knotenrhythmen, ventrikuläre Extrasystolen mit Bigeminus oder Trigemini und vereinzelt kurzfristige ventrikuläre Tachykardien. Zusätzlich

fand sich häufig ein deutlicher Anstieg des Blutdruckes.

Ausgelöst werden diese Erscheinungen ohne Zweifel über den Druck des Laryngoskopes auf den Zungengrund und durch die Berührung der Epiglottis. Diese Stimulation der Rezeptoren führt zu einer verstärkten sympathischen Entladung und damit zur Arrhythmie. Andererseits zeigt das Auftreten von Arrhythmien vom langsamen Typ das Bestehen von Leitungsverzögerungen (249, 250). Man kann daraus auf eine efferente vagale Aktivität schließen, die eine langsame Überleitung zumindest fördert. Da der Oropharynx reich an vagalen Fasern ist, ist auch dieser Reflexbogen, der durch intraorale Manipulationen oder Bewegungen des endotrachealen Tubus aktiviert werden kann, leicht vorstellbar. Bei einigen unserer Patienten zeigte sich, daß längere Instrumentation bei schwieriger Intubation – unter einem gleichzeitigen Anstieg des arteriellen $p\text{CO}_2$ und einem Abfall des arteriellen $p\text{O}_2$ – das Auftreten von Dysrhythmien fördert. Gleichzeitig fand sich auch dabei eine Häufung von schnellen Arrhythmien. Durch Gabe von Sauerstoff und verstärkter Ventilation konnten diese Erscheinungen jedoch immer rasch beseitigt werden.

Die Gabe von lokalanaesthetischen Substanzen und die Vertiefung der Narkose vermindern nach den Literaturangaben die Incidenz von Arrhythmien deutlich (251, 252). Wir haben versucht, durch die Verwendung von lokalanaesthetischem Gel an der Tubusspitze und im Bereich der Blockierungsmanschette, die tracheokardialen Reflexantworten zu unterdrücken. Über die Wirksamkeit dieser Methode kann jedoch bis jetzt keine eindeutige Aussage getroffen werden.

Da die Intubation bei einiger Übung für den Patienten fast vollkommen gefahrlos ist, und Arrhythmien ohnehin meist nur kurzfristig auftreten, ist es sicher richtig, auf die Vorteile der Intubation nicht zu verzichten. Die Vorteile der idealen Freihaltung der Luftwege mit ungehindertem Gasaustausch und Sekretabsaugemöglichkeit, die kontrollierte Beatmung des Patienten nach Anwendung von Relaxantien und die Möglichkeit der Narkosesteuerung nach Abrücken aus der Kopfnähe bei Kopf- und Halsoperationen sind so außerordentlich, daß die geringen Nachteile sicher völlig aufgewogen werden.

Wir haben die Arrhythmiehäufigkeit der "klassischen" Neuroleptanalgesie durch ein Barbiturat, einem Relaxans und der nachfolgenden Intubation sowie methodische Abwandlungen dieser Narkoseeinleitung miteinander verglichen.

Die Neuroleptanalgesie kommt mit dem pharmakologischen Wirkungsprofil ihrer Substanzen den grundlegenden Erfordernissen der modernen Anaesthesie, die einzelnen Komponenten der Narkose selektiv, spezifisch und mit möglichst wenigen Nebenwirkungen herbeizuführen, sicherlich am nächsten.

Über den Einfluß der Neuroleptanalgesie auf die kardiozirkulatorischen Verhältnisse liegt mittlerweile ein umfangreiches Schrifttum vor. Aus dieser Fülle von Unterlagen über Droperidol und Fentanyl kann als Gesamtbilanz nach Hamer und Heitmann (253) folgendes Wirkungsbild aufgestellt werden:

- Die Kontraktilität wird nicht relevant beeinflusst,

- das Schlagvolumen steigt bei gleichbleibendem oder ansteigendem Herzminutenvolumen an,
- die Koronarperfusion wird nicht beeinträchtigt,
- der myokardiale Sauerstoffverbrauch wird gesenkt,
- der periphere Widerstand wird herabgesetzt,
- der Blutdruck wird volumenabhängig leicht gesenkt,
- die periphere Perfusion wird verbessert,
- Druck und Widerstand im Pulmonalkreislauf werden nicht beeinflusst,
- der Herzrhythmus selbst wird weitgehend stabilisiert.

Insgesamt ergibt sich also nur eine geringfügige Beeinflussung der kardialen Meßgrößen mit besserer Perfusion im peripheren Kreislauf.

Bei der Einleitung der klassischen Neuroleptanalgesie finden sich in unserem Krankengut bei den untersuchten Patienten mit 53,6 % mehr Rhythmusstörungen als bei der klassischen Barbiturateinleitung. Bei der Betrachtung der aufgeschlüsselten Kurve findet sich dabei ein Gipfel bei 4,1 % nach Gabe von Droperidol und 3,7 % nach Gabe von Lysthenon.

Alle Arten von Arrhythmien waren dabei festzustellen, wobei sich jedoch eine deutliche Verschiebung auf ektopische Schrittmacher und Überleitungsstörungen feststellen ließ. Für die Droperidolphase kann dies teilweise durch eine zu geringe Dosis des Mittels erklärt werden. 5 oder 10 mg, eine gegenüber der von Henschel u.a. (254) um 50 oder mehr Prozent verringerte Dosierung, ist im Einzelfall nicht ausreichend, das Bewußtsein komplett auszuschalten und eine antiarrhythmische Wirkung zu entfalten.

Der antiarrhythmische Effekt des Droperidol, der auf dessen chinidinartiger Wirkung mit entsprechender Verminderung der Anstiegssteilheit bei gleichzeitiger Reduktion von Amplitude und Dauer des Aktionspotentials zurückzuführen ist (255, 121), erzeugt dann eine Depression der Sinusknotenaktivität und eine deutlich verzögerte Vorhofkammerimpulsüberleitung mit eingestreuten – vermutlich durch steigenden Sympathikotonus ektopisch entstandenen – ventrikulären Extrasystolen.

Die zusätzlich alphablockierende Wirkung des Droperidols, die zu einer reflektorischen Frequenzsteigerung, besonders bei hypovolämischen Patienten führt, kann die Erklärung der Arrhythmiehäufigkeit zusätzlich unterstützen (256, 257). Eine sofortige Nachinjektion von Fentanyl vermindert die Arrhythmiehäufigkeit durch Erregung parasympathischer Strukturen (257, 258) auf 2,6 %. In den meisten Fällen überwiegen hier die langsamen Rhythmusstörungen, die jedoch mit Atropin gut beeinflußt werden können.

Nach Gabe von Lysthenon zeigt sich ein erneutes Ansteigen der Dysrhythmiefrequenz auf 3,7 %.

Droperidol und Fentanyl mit ihrer extrem hohen Rezeptorspezifität blocken selektiv Rezeptoren im Stammhirn und Thalamus und führen dadurch Neurolepsie und Analgesie herbei. Verwendet man nur diese beiden Substanzen in der genannten und bei uns üblichen Dosierung, so können autochthon mesencephale Funktionen der *Formatio reticularis* schon wieder vorhanden oder noch nicht völlig ausgeschaltet, und so auch das Bewußtsein, zumin-

dest noch teilweise erhalten sein. Wenn also der vom Patienten erwartete Schlafzustand nicht besteht und zum Beispiel das Einlegen des Tubus noch empfunden wird – Hamer (259) berichtet über 9 % – kann dadurch eine adrenerge Reaktion eingeleitet und Katecholamin freigesetzt werden. Zusätzlich führt Lysthenon als acetylcholinähnlicher Stoff zu einer Abflachung der diastolischen Repolarisation und damit zu einer Abnahme der Schrittmacherfrequenz, in Kombination mit oropharyngealen Vagusreflexen, sogar bis zu einem völligen Ausfall des primären Schrittmachers. Herangebrachte Katecholamine können dann zusammen mit der Wirkung des Succinyls zu einer erhöhten Erregbarkeit von niedrigen Schrittmachern und damit zu Arrhythmien aller Typen führen.

Von den bei Hamer (259) angegebenen 9 % der Patienten, deren Bewußtsein bei Einleitung der Anaesthetie in der Form der reinen Neuroleptanalgesie vor Lysthenongabe und Intubation nicht völlig ausgeschaltet war, empfanden 3 % das Einlegen des Tubus zwar nicht als schmerzhaft, aber als unangenehm. Dieses Problem sollte wegen der daraus möglichen kardiovaskulären Rückwirkungen nicht bagatellisiert werden.

Schaltet man durch eine geringe Dosis eines Barbiturats – am besten 20 mg Methohexital, ein Viertel der sonst erforderlichen Einschlafdosierung – zusätzlich zur Neuroleptanalgesie das Bewußtsein völlig aus, so treten etwa 10 % weniger Rhythmusstörungen als bei der reinen Neuroleptanalgesie auf. In ihrer Wertigkeit entsprechen diese Rhythmusstörungen mit einer Häufung in der Barbituratphase mehr denen der klassischen Barbiturateinleitung.

Versucht man in der reinen Neuroleptanalgesie durch einen Wechsel des Relaxans eine Verbesserung zu erreichen, so läßt sich in der Gesamtwertung eine weitere, nicht signifikante Minderung der Arrhythmiehäufigkeit auf 40,4 % erzielen.

In dieser Gruppe wurde das depolarisierende Relaxans Lysthenon durch das nicht depolarisierende Mittel Pancuronium ersetzt. Die Arrhythmiehäufigkeit in der Relaxationsphase sinkt dabei auf 3,1 % im Gegensatz zu durchschnittlich 4,1 % bei Lysthenon. Die dabei auftretenden Arrhythmien gleichen denen der reinen Neuroleptanalgesie mit einer deutlichen Abnahme der ventrikulären Extrasystolen. Dies ist auf die vagolytische Wirkung des Medikaments zurückzuführen, die zu einer deutlichen Frequenzsteigerung bei gleichzeitigem Blutdruckanstieg führt. Die Frequenzsteigerung erreicht dabei im Durchschnitt 20 bis 50 % der Ausgangsfrequenz. Unter den auftretenden Rhythmusstörungen finden sich dann vorwiegend AV-Dissoziationsstörungen der verschiedensten Typen.

Wenn auch durch die Prämedikation mit Thalamonal, einem Kombinationspräparat von Fentanyl und Droperidol, bei der Mehrheit der Patienten eine Indifferenz und eine emotionale Dämpfung mit psychomotorischer Verlangsamung erzielt wird, und außerdem eine Reduzierung des psychoenergetischen Niveaus ohne Schlaf und Bewußtseinstörung erzielt werden kann, kommt es bei einem kleinen Teil der Kranken zu unangenehm empfundenen psychopathologischen Reaktionen. Diese äußern sich in Spannung, Aufregung, Ängstlichkeit, Besorgnis und Furcht und können sich zu schweren Zuständen

innerer Unruhe, Entpersönlichungssyndromen, mit plötzlicher Verweigerung der Operationseinwilligung, und Todesangst steigern. Diese für den Patienten außerordentlich belastenden und bedrückenden psychopathologischen Erscheinungen werden bei der Einleitung der Neuroleptanalgesie mit Droperidol noch verstärkt. Die Gründe für diese plötzlichen Veränderungen sind bis jetzt nicht bekannt (260, 253).

Um auch andere Nebenwirkungen des Droperidols (extrapyramidale Erscheinungen, alphablockierende Wirkung) zu vermeiden, war es naheliegend andere Psychopharmaka für die Einleitung zu verwenden. Diazepam ist wegen seiner ausgeprägten anxiolytischen, sedativen, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Eigenschaften, sowie mit der mit einer Basissedierung einhergehenden Amnesie, besonders geeignet. Gleichzeitig besitzt das Medikament nur außerordentlich geringe Wirkungen auf das kardiovaskuläre System.

Die Narkoseeinleitung mit einer sehr mäßigen Gesamtdosis von 5 - 10 mg Diazepam führte insgesamt zu einer weiteren Verminderung der Arrhythmiehäufigkeit auf 37,7 % der untersuchten Patientengruppe. In der Phasenkurve fanden sich zwei Gipfel, eine Inzidenz von 5,7 % für die Diazepamphase, und eine von 6,2 % für die Barbituratphase. Vorwiegend traten Überleitungsstörungen vom langsamen Typ und - besonders nach der folgenden Verabreichung von Fentanyl - ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen auf. Das verwendete Barbiturat war erforderlich, um bei der geringen Diazepamdosis eine sichere Schlafphase zu erzielen. Dieses Verfahren hatte zur Folge,

daß das gesamte Bündel unerwünschter Beeinflussungen der kardiozirkulatorischen Homöostase durch das Barbiturat auftrat.

Die geringen Frequenzänderungen durch die Verwendung von Diazepam werden in der Literatur als Einwirkungen des Medikaments auf die zentralen Mechanismen der hämodynamischen Steuerung im Bereich des Hypothalamus, bei gleichzeitiger starker Anxiolyse und entsprechender Verminderung des Sympathikotonus, interpretiert. Als nachteilig bei der intravenösen Gabe von Diazepam erweist sich ein kurzdauernder Schmerz bei der Injektion, der von einem Teil der Patienten als unangenehm empfunden und mit einem kurzdauernden Herzfrequenzanstieg mäßigen Ausmaßes beantwortet wird (261, 262).

Um die Nachteile der Barbituratgaben bei der Neuroleptanalgesie, unter gleichzeitiger Beibehaltung der Vorteile der geringen neuroleptischen Medikation, vermeiden zu können, ist es konsequent, ein Hypnotikum wie Etomidate - dem unerwünschte kardiale Nebenwirkungen nicht nachgesagt werden - zu versuchen. In einer weiteren Serie von 110 Patienten wurde deswegen bei einer Einleitung der klassischen Neuroleptanalgesie das Barbiturat durch Etomidate ersetzt. In dieser Gruppe fanden wir bei gleichzeitigem Ersatz des Succinyls durch Pancuronium in 36,4 % der Fälle Rhythmusstörungen, wobei während der Droperidolphase am häufigsten Dysrhythmien mit 4,8 % auftraten. Ventrikuläre Extrasystolen und Überleitungsstörungen waren dabei die vorherrschenden Arrhythmien, während kombinierte Herzrhythmusstörungen überhaupt nicht registriert werden konnten. Etomidate

verursacht – wie Doenicke (263) klinisch und Kugler (264) beim gleichen Patienten elektroencephalographisch festgestellt haben – mit einem abrupten plötzlichen Wirkungseintritt einen tiefen, für den Patienten nicht unangenehmen Narkoseeffekt, so daß auch durch die Intubation keine Veränderung der elektrischen Hirnaktivität hervorgerufen werden kann und somit eine zentrale sympathische Stimulation entfällt.

Da auch Mikroelektrodenableitungen der Herzaktionsströme beim Tier, wie vorne mitgeteilt, keine Hinweise auf Abweichungen der elektrophysiologischen Verhältnisse bis jetzt erbracht haben, müssen die aufgetretenen Störungen auf die Einflüsse des Droperidols und Fentanyl und/oder auf Nebeneffekte der erforderlichen Beatmung zurückgeführt werden.

Um die offensichtlichen kardiozirkulären und tranquillatorischen Vorteile des Diazepams nutzbringend zu verwenden, haben wir in zwei weiteren Gruppen dieses Mittel, anstatt Droperidol, mit Etomidate als Schlafmittel und Lysthenon bzw. Pancuronium als Relaxans zur Intubation, für die Einleitung kombiniert. In der Phasenkurve lassen sich dabei ein Maximum nach der Gabe von Diazepam mit 5,9 % Dysrhythmien und ein weiterer Gipfel nach der Verwendung von Lysthenon mit 4,8 % Herzrhythmusstörungen aufzeigen. Die vorherrschenden Rhythmusstörungen waren solche vom langsamen Typ, die wohl auf gleiche Weise wie oben dargestellt, entstehen.

In der letzten untersuchten Gruppe, in der das sicher stärker arrhythmogen wirksame Lysthenon gegen Pancuronium ausgetauscht wurde, fand sich ins-

gesamt gesehen eine sogar statistisch signifikante Verminderung der auftretenden Rhythmusstörungen gegenüber allen anderen Gruppen mit nur 11,3 %. Ein Gipfel in der Phasenkurve findet sich auch hier während der Einschlafphase mit Diazepam. Obwohl hier ebenfalls alle Arten von Rhythmusstörungen registriert wurden, stehen die benignen Dysrhythmien wie Sinusbradikardie, Überleitungsstörungen und wandernde Schrittmacher im Vordergrund.

Die mit durchschnittlich 5,7 % gleichbleibende Häufigkeit während der Diazepamgabe ist entweder im Mittel selbst begründet, oder ist – was wahrscheinlicher erscheint – durch eine zu geringe Dosis bedingt. Die zentrale Dämpfung in dieser Phase ist bei der kleinen Dosis noch zu gering, um eine Abblockung eingestreuter thalamischer Impulse zu erreichen. Für diese Meinung spricht auch die Verminderung der Dysrhythmien durch die weitere Vertiefung der Narkose mit Fentanyl und vor allem durch Etomidate.

Wie bereits am Anfang festgestellt, kann eine Rhythmusstörung eine belanglose Situation, aber auch ein plötzlich auftretendes tragisches tödliches Ereignis darstellen. Art und Dauer der Dysrhythmien, vorhandene Herzkraft und allgemeine körperliche Verfassung bestimmen die Toleranzgrenzen. Wenn 40 bis 170 Schläge bei Herzgesunden zumindest kurzzeitig ohne Schwierigkeiten durchgehalten werden können, verkürzen Tachykardien in jedem Fall die Diastole bei gleichzeitig beträchtlichem Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Aus diesen Gründen werden Tachykardien mit steigendem Sauerstoffverbrauch z.B. von Patienten, die auf eine lange diastolische Periode zur ausreichenden Koronarperfusion oder für die Ventrikelfüllung angewiesen sind, schlecht vertragen.

Bradykardien dagegen werden von Kranken mit einem weitgehend fixierten Schlagvolumen oder einer linksventrikulären Insuffizienz nur schlecht toleriert. Auch der Verlust des Vorhofschubes durch Verminderung der Vorhofkontraktion am Ende der Ventrikeldiastole kann bei Verschlechterung des hämodynamischen Zustandes durch sich ergebendes Vorhofflattern oder -flimmern, ventrikuläre Tachykardien oder einen kompletten Herzblock von großer Bedeutung sein und zu Komplikationen führen.

Dysrhythmien, die heterotop, gehäuft - etwa 5 bis 8 mal pro Minute - in Salven auftreten oder über längere Zeit bestehen, können wegen der hämodynamischen Verschlechterung zur Ursache für schwerwiegende, ja lebensbedrohliche Rhythmusstörungen werden. Entscheidend dabei sind jedoch nie die auftretenden Frequenzen allein, sie sind in jedem Einzelfall in Beziehung zum funktionellen Status des Herzens individuell zu werten.

Besonders zu beachten sind Rhythmusstörungen, die andere gefährliche Dysrhythmien induzieren können. Je häufiger Herzrhythmusstörungen auftreten, je polymorpher und breiter sie im EKG erscheinen, je früher sie während einer normalen Herzperiode eintreten, desto ernster sind sie zu bewerten. Besonders gefürchtet werden muß die Auslösung einer Zusatzerregung in der vorhergehenden Repolarisationsphase (R auf T-Phänomen im EKG), da sie Salven von Extrasystolen und sogar Kammertachykardien und -flimmern auslösen kann (266, 267).

In unserem Untersuchungsmaterial von 959 Fällen fanden wir bei 329 Patien-

ten (= 34,3 %) Rhythmusstörungen. Es waren dabei fast alle Arten von Rhythmusstörungen feststellbar. Die günstiger zu beurteilenden Arrhythmien, wie Überleitungsstörungen, supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen und Knotenrhythmen, überwiegen bei weitem. Es handelt sich dabei meist um Dysrhythmien, die zwar elektrokardiographisch registriert, hämodynamisch aber nur selten wirksam werden. Sie erfordern daher im allgemeinen auch keine Therapie.

Wäre es anders, würde bereits das Einleiten einer Narkose für eine große Zahl von Patienten eine ernste Bedrohung darstellen und jede Anaesthetie zu einem außerordentlich gefährlichen Ereignis machen.

Ernstere Zwischenfälle traten bei unseren Kranken nur bei 31 Patienten, das entspricht 9,4 % der Dysrhythmien oder bei 3,2 % des Gesamtkollektivs auf. Bei 13 Kranken fanden sich Überleitungsstörungen stärkeren Ausmaßes, zum Teil kombiniert mit ventrikulären Extrasystolen. 6 Patienten hatten schwere ventrikuläre Rhythmusstörungen in Salven oder einen länger bestehenden Bigeminus. Bei 7 Patienten zeigten sich Sinustachykardien, die zum Teil einen vorher nicht erkannten oder nicht komplett ausgeglichenen Volumenmangel als Ursache hatten. Ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen in Kombination traten bei 5 Patienten auf.

Todesfälle, die bei 0,5 bis 1 Promille zu erwarten wären, waren nicht zu beklagen (Abb. 11, 12).

Wenn auch die große Mehrheit der Arrhythmien, die sich während einer Anaesthetie zeigen, nur kurze Zeit andauern und spontan verschwinden,

Abbildung 11: Häufigkeit von Rhythmusstörungen
in den Einleitungsphasen A, B, C, D, E

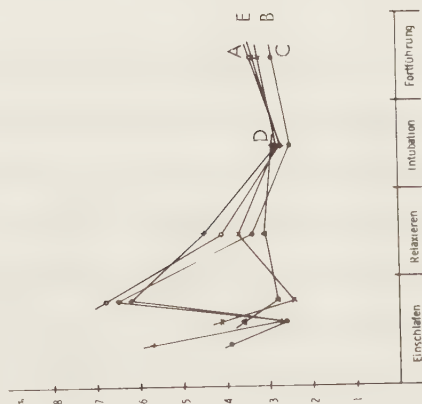
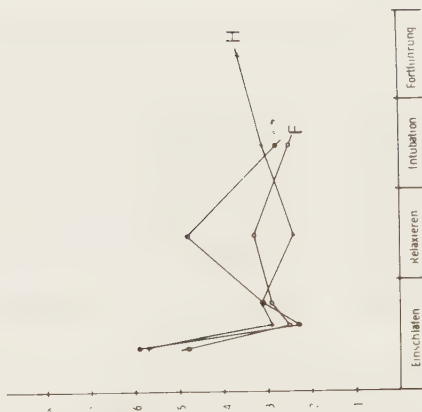


Abbildung 12: Häufigkeit von Rhythmusstörungen
in den Einleitungsphasen F, G, H



müssen sie immer sorgfältig beobachtet werden. Die meisten Rhythmusstörungen sind sicherlich auf die häufig bestehenden Überaktivitäten oder Imbalancen des autonomen Nervensystems zurückzuführen. Vagale Überaktivitäten führen dabei charakteristischerweise zu Sinus- und Knotenbradykardien verschiedenen Ausmaßes, zu AV-Überleitungsstörungen verschiedenen Grades und in extremen Fällen sogar zu Herzstillständen. Die Arrhythmiecharakteristik der vermehrten sympathischen Stimulationen schließt Sinus-, Vorhof- und Knotentachykardien, ventrikuläre Extrasystolen, Bigeminus und die verschiedenen Formen der Tachykardien, die zu Kammerflimmern eskalieren können, ein.

Die meisten Rhythmusstörungen lassen sich durch Änderung des Anaesthesieregims beseitigen. Vertiefung oder Verflachung der Anaesthesie, die Beseitigung von Hypoxie und Hyperkapnie durch richtige Ventilation und die Korrektur von Alkalose oder Acidose reichen in den meisten Fällen aus.

Eine geschickte, auf den Status des Patienten nach Untersuchung und entsprechender Vorbereitung abgestimmte Auswahl der Anaesthesiemethode sollte die selbstverständliche Regel sein.

Durch eine noch schnellere Einleitung mit gleichzeitiger weitergehender Blockade des vegetativen Nervensystems wäre möglicherweise eine Verbesserung der Dysrhythmiestatistik zu erzielen. Stärker neuroleptisch wirkende Mittel wie Diazepam, ohne die negativen Eigenschaften des Droperidol, wären die Lösung. Ob der neue Diazepin-Abkömmling Rohypnol dafür geeignet ist, muß noch geprüft werden. In jedem Fall ist mit einem stärker

wirkenden Mittel häufig auch eine längere Wirkdauer verbunden, und so eine noch schlechtere Steuerung der Narkosen, die bei intravenösen Mitteln an sich schon ungenügend bis unmöglich ist, zu erwarten.

Weiterhin kann eine völlige Blockade des autonomen Nervensystems während des weiteren Anaesthesieverlaufs durch völlig fehlende oder mangelhafte autonome Regulationsvorgänge zu erheblichen Schwierigkeiten – z.B. bei plötzlichem Blutverlust – führen.

Es sollte versucht werden, durch eine lokale Betäubung der oropharyngealen Rezeptoren, auch die Reflexmechanismen, die von dieser Gegend ausgehen, weiter zu bremsen, wie es bereits bei den tracheokardialen Reflexmechanismen durch Verwendung von anaesthetisierendem Gel im Bereich der Tubusspitze und Manschette gehandhabt wird.

Antiarrhythmische Medikamente sind nur bei bedrohlichen Situationen oder potent gefährlichen Ereignissen angezeigt. Die Behandlung in dieser Situation erfolgt dann nach den Regeln der Kardiologie. Nach unserer Erfahrung ist meistens mit einem Minimum an Medikamenten auszukommen. Wir bevorzugen bei bradykarden Störungen Atropin als intravenösen Bolus oder Orciprenalin in Form der titrierten Infusion. Bei tachykarden Störungen verwenden wir nach unwirksamem Carotisdrukversuch Kalziumantagonisten, wie Verapamil oder mildere Betarezeptorenblocker (Acebutolol, Pindolol), und bei besonders gefährlichen Tachykardien oder tachykarden ventrikulären Arrhythmien Lidocain. Die Dosen werden dabei so gering wie möglich ge-

halten. Die Bolusinjektion muß langsam und unter EKG-Kontrolle erfolgen.

Eine genau dosierte intravenöse Infusionstherapie mit Lidocain ist anschließend zeitweise erforderlich.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Häufigkeit des Auftretens von kardialen Rhythmusstörungen in der Einleitungsphase von Narkosen wurde im klinischen Routinebetrieb durch exakte Ableitung von Elektrokardiogrammen bei 959 Patienten der Chirurgischen und Urologischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg ermittelt. Für die Registrierung der Elektrokardiogramme wurden konventionelle Aufnahme-geräte verwendet. Zusätzlich wurde bei 560 Patienten das Elektrokardiogramm durch ein Bandspeichergerät aufgezeichnet und die Auswertung durch einen Rechner vorgenommen. Als Auswertungsprogramme wurden der von Riedel modifizierte Minnesota Code bzw. die Diagnostic criteria des United States Public Health Service eingesetzt.

Untersucht wurden zwei Standard-Narkoseeinleitungsverfahren:

- 1) die konventionelle Barbiturateinleitung und
- 2) die "klassische" Einleitung der Neuroleptanalgesie.

Das zweite Verfahren wurde durch Veränderung einzelner Komponenten sechsmal variiert. Die klassischen Komponenten der Neuroleptanalgesie wurden – soweit es sinnvoll erschien – schrittweise durch neuere Medikamente ersetzt. Durch Zuordnung der einzelnen Einleitungsphasen zu den aufgetretenen Rhythmusstörungen konnten bestimmte Abhängigkeiten zwischen der Häufigkeit von Dysrhythmien und der Art der verwendeten Medikamente gefunden werden. Statistisch war diese Abhängigkeit jedoch nur bei der letzten Variante der Neuroleptanalgesie zu sichern.

Gleichzeitig wurden auch die Arten der auftretenden Rhythmusstörungen den verschiedenen Phasen der Narkoseeinleitungen zugeordnet. Auch hier ließen sich gewisse Gruppenzusammenhänge nachweisen und damit tierexperimentelle Untersuchungen der Literatur beim Menschen bestätigen. Es konnte jedoch nur gesichert werden, daß auch bei den neuen Einleitungsformen und damit auch bei den nachfolgenden modernen Narkosearten Rhythmusstörungen der verschiedensten Art weiterhin auftreten. Auch durch eine entsprechende Medikamentenauswahl können diese nur in einem bestimmten begrenzten Umfang beeinflußt werden.

Weiter konnte bestätigt werden, daß die auftretenden Dysrhythmien im allgemeinen als gutartig einzustufen sind, und eine medikamentöse Behandlung während der Anaesthetie zurückstehen kann. Eine exakte Überwachung der Patienten ist aber bei der Vielzahl der auftretenden Störungen vom Beginn der Narkose bis zu ihrer Ausleitung und dem völligen Erwachen zweckmäßig. Die elektrokardiographische Überwachung ist im Routinebetrieb meistens ausreichend, die Herzfähigkeit des Patienten ohne Belästigung und invasive Methoden zu überwachen.

Die kritische Bemerkung von H.L. Price (242) aus dem Jahre 1967

"This field suffers from two important disadvantages:

1. Results are not exactly duplicable from one day to the next, one investigator to another, between animals, or even in same animal as time passes,
2. the mechanism involved are obscure and possible numerous".

hat auch heute noch ihre Berechtigung. Die Zusammenhänge zwischen dem

vegetativen Nervensystem, den kardiozirkulatorischen Gegebenheiten und den Interaktionen der außerordentlich zahlreich im modernen Narkosebetrieb verwendeten verschiedenen Medikamente wurden bis jetzt noch nicht völlig geklärt.

Zum Abschluß muß nachdrücklich betont werden, daß Arrhythmien unter der Narkose nicht als Hauptkrankheiten per se gesehen werden dürfen. Sie sind besonders in der Anaesthetie als eine Manifestation von vielen Ursachen zu betrachten. Sie stellen häufig ein Signal für ein vom Anaesthesisten induziertes widriges Ereignis im normalen Funktionsablauf des Herzens dar, das selbst wieder nur ein Teil des lebenswichtigen kardiovaskulären Systems ist.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. List, W.F.: Kardiale Arrhythmien in der Narkose: Ihre Ursache und pharmakologische Beeinflußbarkeit.
Anaesthesist 15, 368 (1966)
2. Striebel, J.P.: Technische Möglichkeiten zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen Herzrhythmusstörungen und Halothankonzentrationen im Patientenblut.
Med. Technik 4, 75 (1973)
3. Dodd, R.B., W.A. Sims, D.J. Bone: Cardiac arrhythmias observed during anesthesia.
Surgery 51, 440 (1962)
4. Reinikainen, M., P. Pontinen: On cardiac arrhythmias during anaesthesia and surgery.
Acta Med. Scand. 180, Suppl. 457 (1966)
5. Kuner, J., V. Enescu, F. Utsu, E. Boszormenyi, H. Bernstein, E. Corday: Cardiac arrhythmias during anesthesia.
Dis. Chest 52, 580 (1967)
6. Vanik, P.E., H.C. Davis: Cardiac arrhythmias during halothane anesthesia.
Anesth. Analg. 47, 299 (1968)
7. Eerola, R., M. Eerola, S. Kankinen: Kardiale Arrhythmien während der Narkoseeinleitung: Wirkung der Thiopentaldosis und ein Vergleich von Succinylcholin und Pancuronium.
Anaesthesist 20, 468 (1971)

8. List, W.F.: EKG-Veränderungen während der Narkoseeinleitung.
Anaesthesist 11, 358 (1969)
9. Bertrand, Ch. A., N.V. Steiner, A.G. Jameson: Disturbances
of cardiac rhythm during anesthesia and surgery.
J. Amer. Med. Ass. 216, 1615 (1971)
10. Heitmann, D., Ph. Hamer: Die Neuroleptanalgesie in der Herz-
chirurgie. In: E. Rügheimer, D. Heitmann (Hrsg.). Die Neuro-
leptanalgesie - Bilanz einer Methode, S. 83.
Thieme, Stuttgart 1975
11. Hamer, Ph., D. Heitmann: Die Neuroleptanalgesie in der Alters-
chirurgie. In: E. Rügheimer, D. Heitmann (Hrsg.). Die Neuro-
leptanalgesie - Bilanz einer Methode, S. 155.
Thieme, Stuttgart 1975
12. Ling, G., R.W. Gerard: The normal membrane potential of frog
sartorius fibres.
J. Cell. Comp. Physiol. 34, 383 (1949)
13. Cranefield, P.F., A.L. Wit, B.F. Hoffmann: Genesis of cardiac
arrhythmias.
Circulation 47, 190 (1973)
14. Dudel, I., V. Trautwein: Der Mechanismus der automatischen
rhythmischen Impulsbildung der Herzmuskelfaser.
Pfluegers Arch. Ges. Physiol. 267, 553 (1958)
15. Noble, D., R.W. Tsien: The kinetics and rectifier properties of the
slow potassium current in cardiac Purkinje.
J. Physiol. 195, 185 (1968)

16. Vassale, M.: Analysis of cardiac pacemaker potential using a "voltage clamp" technique.
Amer. J. Physiol. 210, 1335 (1966)
17. Pollak, G.H.: Cardiac pacemaking: an obligatory role of catecholamines?
Science 196, 731 (1977)
18. Bauereisen, E.: Herz. In: W.D. Keidel (Hrsg.), Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 3. Aufl., S. 76.
Thieme, Stuttgart 1973.
19. Antoni, H.: Zur Pathogenese von Herzrhythmusstörungen in der Intensivmedizin.
Intensivmedizin 14, Suppl. 2, 1 (1977)
20. Ferrier, G.R., J.H. Saunders, C. Mendez: A cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylstrophanthidin.
Circ. Res. 32, 600 (1973)
21. Hoshimoto, K., G.K. Moe: Transient depolarizations induced by acetylstrophanthidin in specialized tissue of dog atrium and ventricle.
Circ. Res. 32, 618 (1973)
22. Rosen, M.R., H. Gelband, B.F. Hoffmann: Correlation between effects of quabain on the canine electrocardiogram and transmembrane potentials of isolated Purkinje fibers.
Circulation 47, 65 (1973)
23. Hitchcock, P., K.K. Keown: The management of cardiac arrhythmias during cardiac surgery.
South. Med. J. 52, 702 (1959)

24. Downing, S.E.: Autonomic influences on cardiac function in systemic hypoxia.
Proc. Int. Symp. Cardiovasc. Resp., p. 208 (1965)
25. Hatcher, J.D., D.B. Jennings: Evidence for the role of humoral mechanisms in the cardiovascular responses to hypoxia and anaemia.
Proc. Int. Symp. Cardiovasc. Resp., p. 174 (1965)
26. Fowler, N.O., R. Shabetai, J.C. Holmes: Adrenal medullary secretion during hypoxia, bleeding and rapid intravenous infusion.
Circ. Res. 9, 427 (1961)
27. Greenfield, L.J., P.A. Ebert: Cardiac denervation effect in hypoxia and hypercapnia: Effect of total denervation on cardiovascular responses.
Arch. Surg. 87, 717 (1963)
28. Kohler, R.L., A. Goldblatt, E. Braunwald: The effect of acute hypoxia on the systemic venous and arterial systems and on myocardial contractile force.
J. Clin. Invest. 41, 1553 (1962)
29. Downing, S.E., J.H. Mitchell, A.G. Wallace: Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia and hypercapnia of the central nervous system.
Amer. J. Physiol. 204, 881 (1963)
30. Hoffmann, B.F., P.F. Cranefield: The physiological basis of cardiac arrhythmias.
Amer. J. Med. 27, 670 (1964)

31. Trautwein, W.: Elektrophysiologie des reizbildenden und -leitenden Gewebes.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 35, 37 (1969)
32. Thorspecken, R., P. Hassenstein: Rhythmusstörungen des Herzens.
Thieme, Stuttgart 1975
33. Price, H.L.: General anesthesia and circulatory homeostasis.
Physiol. Rev. 40, 187 (1960)
34. Lurie, A.A., R.E. Jones, H.W. Linde: Cyclopropane anesthesia: cardiac rate and rhythm during steady levels of cyclopropane anesthesia at normal and elevated end-expiratory carbon dioxide tensions.
Anesthesiology 19, 457 (1958)
35. Price, H.L., A.A. Lurie, R.E. Jones, M.L. Price, H.W. Linde: Cyclopropane anesthesia: epinephrine and norepinephrine in imitation of ventricular arrhythmias by carbon dioxide inhalation.
Anesthesiology 19, 619 (1958)
36. Black, G.W., H.W. Linde, R.D. Dripps, H.L. Price: Circulatory changes accompanying respiratory acidosis during halothane (Fluothane) anaesthesia in man.
Brit. J. Anaesth. 31, 238 (1959)
37. Katz, R.L.: Neural factors affecting cardiac arrhythmias induced by halopropane.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 152, 88 (1966)
38. Trautwein, W.: Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs.
Pharmacol. Rev. 15, 277 (1963)

39. Obrink, K.J.: Effect of electrolytes on myocardial irritability.
In: A. Lindgren, A.B. Soner (Eds.), *Hjärtarytmier*, Goteborg 1964.
40. Morelli, H.F., K.L. Melman: Pharmacologic basis for the clinical use of antiarrhythmic drugs.
Pharmacol. Physicians 1, 17 (1967)
41. Surawicz, B.: Arrhythmias and electrolyte disturbance.
Bull. N.Y. Acad. Med. 43, 1160 (1967)
42. Friedberg, C.K.: *Diseases of the Heart*, 3rd ed.
Saunders, Philadelphia 1966
43. Kunin, A.S., B. Surawicz, E.A.H. Sims: Decrease in serum potassium concentrations and appearance of cardiac arrhythmias during infusion of potassium with glucose in potassium depleted patients.
New. Engl. J. Med. 266, 228 (1962)
44. Page, E.: Precipitation of ventricular arrhythmias due to digitalis by carbohydrate administration.
Amer. J. Med. 19, 169 (1955)
45. Mazze, R.J., H.M. Escue, J.B. Houston: Hyperkalemia and cardiovascular collapse following administration of succinylcholine to the traumatized patient.
Anesthesiology 31, 540 (1969)
46. Katz, R.L., R.A. Epstein: The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias.
Anesthesiology 29, 763 (1968)

47. Reynolds, A.K., J.F. Chiz, A.F. Pasquet: Halothane and methoxyflurane. A comparison of their effects on cardiac pacemaker fibers.
Anesthesiology 33, 602 (1970)
48. Hoffman, B.F., E.E. Suckling: Effect of heart rate on cardiac membrane potentials and the unipolar electrogram.
Amer. J. Physiol. 179, 123 (1954)
49. Hauswirth, O.: Effects of halothane on single atrial, ventricular and Purkinje fibers.
Circ. Res. 24, 745 (1969)
50. Atlee, J.L., L.D. Homer, R.E. Tober: Diphenylhydantoin and lidocaine modification of A-V conduction in halothane-anesthetized dogs.
Anesthesiology 43, 49 (1975)
51. Morrow, D.H., J.R. Logic: Management of cardiac arrhythmias during anesthesia.
Anesth. Analg. 48, 748 (1969)
52. Hoshimoto, K., M. Endoh, T. Kimura: Effects of halothane on automaticity and contractile force of isolated blood-perfused canine ventricular tissue.
Anesthesiology 42, 15 (1975)
53. Morrow, D.H., D.E. Knapp, J.R. Logic: Anesthesia and digitalis toxicity. V: Effect of the vagus on ouabain-induced ventricular automaticity during halothane.
Anesth. Analg. 49, 23 (1970)
54. Morrow, D.H., N.T. Townley: Anesthesia and digitalis toxicity: An experimental study.
Anesth. Analg. 43, 510 (1964)

55. Reynolds, A.K., M.L. Horne: Studies on the cardiotoxicity of ouabain.
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 47, 165 (1969)
56. Logic, J.R., D.H. Morrow: The effect of halothane on ventricular automaticity.
Anesthesiology 36, 107 (1972)
57. Damato, A.N., S.H. Lau, G.A. Bobb: Digitalis-induced bundle-branch ventricular tachycardia studied by electrode catheter recordings of the specialized conducting tissues of the dog.
Circ. Res. 28, 16 (1971)
58. Morrow, D.H., J. V. Haley, J.R. Logic: Anesthesia and digitalis. VII.:The effect of pentobarbital, halothane, and methoxyflurane on the A.V. conduction and inotropic responses to ouabain.
Anesth. Analg. 51, 430 (1972)
59. Arens, J.F.: Methoxyflurane and epinephrine administered simultaneously.
Anesth. Analg. 47, 391 (1968)
60. Hudon, F.: Methoxyflurane.
Canad. Anaesth. Soc. J. 8, 544 (1961)
61. Krishna, G., R.R. Paradise: Mechanisms of chronotropic effects of volatile inhalational anesthetics.
Anesth. Analg. 56, 173 (1977)
62. Atlee, J.L.: Enflurane effects on A-V-conduction in the intact dog heart.
Fed. Proc. 35, 384 (1976)

63. Atlee, J.L.: Effect of enflurane on A-V nodal refractoriness and conductivity. Abstracts of Scientific Papers. Amer. Soc. Anesth. Ann. Meeting, p. 355 (1976)

64. Marshall, B.E., P.J. Cohen, J.L. Klingenstein: Some pulmonary and cardiovascular effects of enflurane (Ethrane) anesthesia with varying Pa_{CO_2} in man.
Brit. J. Anaesth. 43, 996 (1971)

65. McDowell, S.A. et al.: Difluoromethyl 1, 1, 2, trifluoro-2-chloroethyl ether. Experiments in dogs with a new inhalation anesthetic agent.
Brit. J. Anaesth. 40, 511 (1968)

66. Dobkin, A.B. et al.: Enflurane and isoflurane: A comparison with nine general anaesthetics during stress of hypoxia (spontaneous breathing).
Canad. Anaesth. Soc. J. 20, 782 (1973)

67. Iwatsuki, N., S. Shimosato, B.E. Etsten: The effects of changes in time interval of stimulation on mechanics of isolated heart muscle and its response to Ethrane.
Anesthesiology 32, 11 (1970)

68. Goldberg, A.H., Y.Z. Sohn, W.P. Phear: Direct myocardial effects of nitrous oxide.
Anesthesiology 37, 373 (1972)

69. Thornton, J.A., J.S. Fleming: Cardiovascular effects of 50 % nitrous oxide and 50 % oxygen mixture.
Anaesthesia 28, 484 (1973)

70. Davis, L.D., J.V. Temte, P.R. Helmer: Effect of cyclopropane and of hypoxia on transmembrane potentials of atrial, ventricular and Purkinje fibres.
Circ. Res. 18, 692 (1966)
71. Davis, L.D., J.V. Temte, Q.R. Murphy: Epinephrine-cyclopropane effects on Purkinje fibers.
Anesthesiology 30, 369 (1969)
72. Temte, J.V., P.R. Helmer, L.D. David: Effects of calcium and cyclopropane on Purkinje fibers.
Anesthesiology 28, 354 (1967)
73. Jones, R.E., N. Guldman, H.W. Linde: Cyclopropane anesthesia. III: Effects of cyclopropane on respiration and circulation in normal man.
Anesthesiology 21, 380 (1960)
74. Price, H.L., M.L. Price: Relative ganglion-blocking properties of cyclopropane, halothane, and nitrous oxide, and the interaction of nitrous oxide with halothane.
Anesthesiology 28, 349 (1967)
75. Garfield, J.M., M.H. Alper, R.A. Gilles: A pharmacological analysis of ganglionic actions of some general anesthetics.
Anesthesiology 29, 79 (1968)
76. Jones, R.E., S. Deutsch, H. Turndorf: Effects of atropine on cardiac rhythm in conscious and anesthetized man.
Anesthesiology 22, 67 (1961)

77. Anderson, N.B.: Effect of general anesthetics on sodium transport in the toad bladder.
Anesthesiology 27, 304 (1966)
78. Anderson, N.B., C.Y. Shima: Sodium transport and anesthetic requirements in the toad.
Anesthesiology 34, 338 (1971)
79. Anderson, N.B.: Synergistic effect of cyclopropane and epinephrine on sodium transport in toad bladder.
Anesthesiology 28, 438 (1967)
80. VanLitters, R.L., D.L. Franklin, R.F. Rushmer: Left ventricular dynamics in dog during anesthesia with alphachloralose and sodium pentobarbital.
Amer. J. Cardiol. 13, 349 (1964)
81. Rollason, W.N., J.M. Hough: Electrocardiographic studies during endotracheal intubation and inflation of the cuff.
Brit. J. Anaesth. 29, 363 (1957)
82. Rollason, W.N., D.J. Hall: Dysrhythmias during inhalational anaesthesia for oral surgery.
Anaesthesia 28, 139 (1973)
83. Rollason, W.N., C.R. Dundas: Incidence of cardiac arrhythmia during dental anaesthesia. In: T.B. Boulton et al. (Eds.), Progress in Anaesthesiology. Int. Congress Series No. 200, p. 969. Excerpta Medica, Amsterdam 1970
84. Bristow, J.D., C. Prys-Roberts, A. Fisher: Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man.
Anesthesiology 31, 422 (1969)

85. Peiss, C.N., J.W. Manning: Effects of sodium pentobarbital on electrical and reflex activation of the cardiovascular system.
Circ. Res. 14, 228 (1964)
86. Rouse, W.: Effects of propranolol and ouabain on the conducting system of the heart in dogs.
Amer. J. Cardiol. 18, 406 (1966)
87. Stephen, C.R., W.K. Nowik, R. Martin: Diagnosis and treatment of hypotension during anesthesia.
Anesthesiology 14, 180 (1953)
88. Collins, V. J.: Principles of anesthesiology. 2nd ed.
Lea & Febiger, Philadelphia 1976
89. Chiba, S., T. Nakajima: Effect of sodium pentobarbital on the S.A. nodal activity of the dog heart in vivo.
Tohoku J. Exp. Med. 106, 381 (1972)
90. Daniel, E.E., P.K. Johnston, J.G. Foulks: The mechanism of the effects of sodium pentobarbital and nor-epinephrine in isolated cardiac muscle.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 138, 276 (1962)
91. Fischer, K.J., H. Marquardt: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf die Kontraktilität des isolierten intakten Warmbluterherzen. In: W.F. Henschel (Hrsg.), Probleme der intravenösen Anaesthetie, S. 223.
Perimed, Erlangen 1976

92. Brückner, J.B., D. Patschke, J. Tarnow: Allgemeine und spezielle Kreislaufwirkungen von Etomidate. In: W.F. Henschel (Hrsg.), Probleme der intravenösen Anaesthesie, S. 201. Perimed, Erlangen 1976
93. Janssen, P.A., C.J. Niemegeers, K.H. Schellekens: Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(-methylbenzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659) a potent, short acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agents in rats. Arzneimittelforsch. (Drug Res.) 21, 1234 (1971)
94. Reneman, R.S., A.H.M. Jageneau, R. Xhonneux: The cardiovascular pharmacology of etomidate (R-26490), a new potent and short acting intravenous hypnotic agent. In: Recent Progress in Anaesthesiology and Resuscitation. Proc. 6th Europ. Congr. Anaesth. Madrid 1974, p. 152. Excerpta Medica, Amsterdam 1975
95. Xhonneux, R., E. Carmeliet, R.S. Reneman: The electrophysiological effects of etomidate (R 26490), a new short acting hypnotic in various cardiac tissues. Proc. 4th Europ. Congr. Anaesth. 1974, p. 157. Excerpta Medica, Amsterdam 1975
96. Corssen, G., E.F. Domino: Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. Anesth. Analg. 45, 29 (1966)
97. Kreuscher, H., H. Gauch: Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine (CI-581) auf das kardiovaskuläre System des Menschen. Anaesthesist 16, 8 (1967)

98. Mc Carthy, D.A., G. Chen, D.H. Kaump, C. Ensor: General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(0-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone HCL (CI-581).
J. New Drugs 5, 21 (1965)
99. Stanley, V., J. Hunt, K.W. Willis, C.R. Stephen: Cardiovascular and respiratory function with CI-581.
Anesth. Analg. 47, 760 (1968)
100. Traber, D.L., R.D. Wilson, L.L. Priano: Differentiation of the cardiovascular effect of CI-581.
Anesth. Analg. 47, 769 (1968)
101. Virtue, R.W., J.M. Alanis, M. Mori, R.T. Lafargne, H.K.J. Vogel, D.R. Metcalf: An anesthetic agent: "-Orthochlorophenyl, 2-methylamino cyclohexanone HCL (CI-582).
Anesthesiology 28, 823 (1967)
102. Traber, D.L., R.D. Wilson, L.L. Priano: Blockade of the hypertensive response to ketamine.
Anesth. Analg. 49, 420 (1970)
103. Traber, D.L., R.D. Wilson, L.L. Priano: The effect of alpha-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine.
Anesth. Analg. 50, 737 (1971)
104. Takki, S., P. Bikki, A. Hila Ja: Ketamine and plasma catecholamines.
Brit. J. Anaesth. 44, 1318 (1972)
105. Peter, K., H. Lutz, R. Klose: Tierexperimentelle Untersuchungen über die hämodynamischen Reaktionen bei Anwendung von Ketamine.
Anaesthesiol. Wiederbeleb. 8, 251 (1974)

106. Collins, V.J., C.A. Gerospe, E.A. Rovenstine: Intravenous non-barbiturate non narcotic analgesics. I.: Cyclohexylaminos.
Anesth. Analg. 39, 302 (1960)
107. Ivankovich, A.D., D.J. Miletich, C. Reimann: Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats.
Anesth. Analg. 53, 924 (1974)
108. Slogoff, S., G.W. Allen: The role of baroreceptors in the cardiovascular response to ketamine.
Anesth. Analg. 53, 704 (1974)
109. Dowdy, E.G., K. Kaya: Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581.
Anesthesiology 29, 931 (1968)
110. Langrehr, D., J. Kluge, R. Neuhaus: Dissoziative Anästhesie der Ketamine.
Akt. Chir. 4, 2 (1969)
111. Ivankovich, A.D., A.A. El-Etr, G.H. Janeczko: The effects of ketamine and of Innovar^R anesthesia on digitalis tolerance in dogs.
Anesth. Analg. 54, 106 (1975)
112. Katz, R.L.: Effects of alpha and beta adrenergic blocking agents on cyclopropane-catecholamine cardiac arrhythmias.
Anesthesiology 26, 289 (1965)
113. Stovener, I., R. Endreson: Intravenous anaesthesia with diazepam.
Acta Anaesth. Scand. Suppl. 24, 223 (1966)
114. Dundee, J.W., S.R. Keilty: Diazepam.
Intern. Anesth. Clin. 7, 91 (1969)

115. Dunbar, R.W., R.B. Boettner, J.V. Haky: The effect of diazepam on the antiarrhythmic response lidocaine.
Anesth. Analg. 50, 685 (1971)
116. Van Loon, G.R.: Case reports: Ventricular arrhythmias treated by diazepam.
Canad. Med. Ass. J. 98, 785 (1968)
117. Pratilas, M.G., V. Pratilas: Anesthetic agents and cardiac electro-mechanical activity.
Anesthesiology 49, 338 (1978)
118. Nevins, M.A., L.M. Mattes, R.C. Speritzer: Ineffectiveness of diazepam as an antiarrhythmic agent.
J. Mount Sinai Hosp. 36, 408 (1969)
119. Barrett, J.S., E.B. Hey: Ventricular arrhythmias associated with the use of diazepam for cardioversion.
J. Amer. Med. Ass. 214, 1323 (1970)
120. Long, G., R.D. Dripps, H.L. Price: Measurement of antiarrhythmic potency of drugs in man: Effects of dehydrobenzperidol.
Anesthesiology 28, 318 (1967)
121. Hauswirth, O.: Effects of droperidol on sheep Purkinje fibers.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 261, 133 (1968)
122. Bertolo, L., L. Novakovic, M. Penna: Antiarrhythmic effects of droperidol.
Anesthesiology 37, 529 (1972)

123. Kern, R., H.M. Einwächter, H.G. Haas: Cardiac membrane currents as affected by neuroleptic agent: droperidol.
Pflügers Arch. 325, 262 (1971)
124. Carmeliet, E., R. Xhonneux, A. Glabbeek: Electrophysiological effects of droperidol in different cardiac tissues.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 293, 57 (1976)
125. Avita, M., B. Surawicz: Electrophysiological effects of phenothiazines on canine cardiac fibres.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 184, 619 (1973)
126. Lowenstein, E., P. Hallowell, E.H. Levine: Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man.
New Engl. J. Med. 281, 1389 (1969)
127. Fennessy, M.R., A. Ortiz: The behavioral and cardiovascular actions of intravenously administered morphine in the conscious dog.
Europ. J. Pharmacol. 3, 177 (1968)
128. Fennessy, M.R., J.F. Rathray: Cardiovascular effects of intravenous morphine in the anesthetized rat.
Europ. J. Pharmacol. 14, 1 (1971)
129. Evans, A.G.J., P.A. Masmyth, H.D. Stewart: The fall of blood pressure caused by intravenous morphine in rat and cat.
Brit. J. Pharmacol. 7, 542 (1952)
130. Picard, P., P. Rebattel: Actions des sels de morphine sur le coeur.
Soc. Biol. Med. (Paris) 5, 145 (1880)

131. Eckenhoff, J.E., S.R. Deck: The effects of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 1, 483 (1960)
132. Chiang, H.T., J.J. Savarese, E. Lowenstein: Effects of large doses of morphine on automatic system of the cat.
Abstracts of Scientific Papers, Amer. Soc. Anesthesiol. Ann. Meeting p. 335 (1974)
133. Ward, J.M., R.L. Mc Grath, J.V. Weil: Effects of morphine on the peripheral vascular response to sympathetic stimulation.
Amer. J. Cardiol. 29, 659 (1972)
134. Marta, J.A., H.S. Davis, J.H. Eisele: Vagomimetic effects of morphine and Innovar in man.
Anesth. Analg. 52, 817 (1973)
135. Sullivan, D.L., K.G. Wong: The effects of morphine on the isolated heart during normothermia and hypothermia.
Anesthesiology 38, 550 (1973)
136. Kennedy, B.L., T.C. West: Effect of morphine on electrically induced release of autonomic mediators in the rabbit S.A. node.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 157, 149 (1967)
137. Chiba, S.: Effect of morphine on the S.A. node of the dog.
Arch. Int. Pharmacodyn. 206, 129 (1973)
138. Wong, K.C., S. Sullivan, D.L. Wetstone: Antagonistic effect of morphine on the positive inotropic response of ouabain on the isolated rabbit heart.
Anesth. Analg. 54, 787 (1975)

139. Holland, W.C., A.A. Sekul: Effect of ouabain in Ca^{45} and Cl^{36} exchange in isolated rabbit atria.
Amer. J. Physiol. 197, 757 (1959)
140. Lullmann, H., W.C. Holland: Influence of ouabain on an exchange-able calcium fraction, contractile force and resting tension of guinea pig atrium.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 137, 186 (1962)
141. Mule, S.J.: Effect of morphine and nalorphine on brain phospholipid metabolism addictive state.
Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 46, 32 (1968)
142. Gemperle, M., R. Moret: L'influence du fentanyl sur la systeme cardio-vasculaire.
Ann. Anesth. France 9, 333 (1968)
143. Gardocki, J.F., J. Yelnosky: A study of some of the pharmacologic actions of Fentanyl citrate.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 48 (1964)
144. Tammisto, T., I. Welling: The effect of Alcuronium and tubocurarine on blood pressure and heart rate: A clinical comparison.
Brit. J. Anaesth. 41, 317 (1969)
145. Grell, F.L., R.A. Koons, J.S. Denson: Fentanyl in anesthesia: A report of 500 cases.
Anesth. Analg. 49, 523 (1970)
146. Fischer, K.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Narkotika auf das Herz.
Anaesthesiol. Wiederbeleb. 69, 11 (1973)

147. Fischer, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Dehydrobenzperidol, Fentanyl bzw. Thalamonal auf die myokardiale Kontraktilität. In: W.F. Henschel (Hrsg.), Neuroleptanalgesie, S. 27.
Schattauer, Stuttgart 1972
148. Strauer, B.E.: Contractile responses to morphine, meperidine, piritramide and fentanyl. A comparative study on the isolated ventricular myocardium.
Anesthesiology 37, 304 (1972)
149. Sonntag, H.: Koronardurchblutung und Energieumsatz des menschlichen Herzens unter verschiedenen Anaesthetika.
Anaesthesiol. Wiederbeleb. 79 (1974)
150. Patschke, D., W. Heß, J. Tarnow: Die Wirkung von Fentanyl und Althesin auf die Hämodynamik, die Herzinotropie und den myokardialen Sauerstoffverbrauch des Menschen.
Anaesthesist 25, 10 (1976)
151. Tauberger, G., J. Schulte: Der Einfluß kombinierter Narkosen mit Halothan und Neuroleptanalgesie auf die praeganglionäre Sympathicusaktivität, das Atemzentrum und den Kreislauf.
Anaesthesist 24, 491 (1975)
152. Schulte am Esch, J., G. Pfeifer, J. Thiemig: Der Einfluß von Etoomidate und Thiopental auf den gesteigerten intrakraniellen Druck.
Anaesthesist 27, 71 (1978)
153. Leigh, M.D., D.C. McCoy, M.K. Belton: Bradycardia following intravenous administration of succinylcholine chlorid to infants and children.
Anesthesiology 18, 698 (1957)

154. Lupprian, K.G., H.D. Churchill-Davidson: Effect of suxamethonium on cardiac rhythm.
Brit. Med. J. 2, 1774 (1960)
155. Barth, L., M. Meyer: Moderne Narkose.
Fischer, Jena 1962
156. Conway, C.M.: The cardiovascular actions of suxamethonium in the cat.
Brit. J. Anaesth. 33, 560 (1961)
157. Galindo, A.H., T.B. Davis: Succinylcholine and cardiac excitability.
Anesthesiology 23, 32 (1962)
158. Galindo, A., S.R. Wyte, J.W. Witherhold: Junctional rhythm induced by halothane anesthesia.
Anesthesiology 37, 261 (1972)
159. Arnsdorf, M.F., H.A. Fozzard: The effect of lidocaine excitability in short segments of cardiac Purkinje fibers.
Circulation 50, 111 (1974)
160. Foldes, F.F.: Mode of action of quaternary ammonium type neuro-muscular blocking agents.
Brit. J. Anaesth. 26, 394 (1954)
161. Williams, C.H., S. Deutsch, H.W. Linde: Effects of intravenously administered succinylcholine on cardiac rate, rhythm and arterial blood pressure in anesthetized man.
Anesthesiology 22, 947 (1961)

162. Gologorsky, V.A., J.M. Umanov: The mechanism of succinylcholine effect on heart rate and rhythm. In: T.B. Boulton et al. (Eds.), Progress in Anaesthesiology. Int. Congress Series No. 200, p. 1165. Excerpta Medica, Amsterdam 1970

163. Buccino, R.A., E.H. Sonnenblick, T. Cooper: Direct positive inotropic effect of acetylcholine on myocardium. Evidence for multiple cholinergic receptors in the heart cells. Circ. Res. 19, 1097 (1966)

164. Ohmura, A., K.C. Wong, L. Shaw: Cardiac effects of succinyl-dicholine and succinylmonocholine. Canad. Anaesth. Soc. J. 23, 567 (1976)

165. Dowdy, E.G., P.N. Dugger, L.W. Fabian: Effects of neuromuscular blocking agents on isolated digitalized mammalian hearts. Anesth. Analg. 44, 608 (1965)

166. Mathias, J.A., C.D.G. Evans-Prosser: An investigation into the site of action of suxamethonium on cardiac rhythm. In: T.B. Boulton et al. (Eds.), Progress in Anaesthesiology. Int. Congress Series No. 200, p. 1153. Excerpta Medica, Amsterdam 1970

167. Wong, K.D., S.R. Wyte, W.E. Martin: Antiarrhythmic effects of skeletal muscle relaxants. Anesthesiology 34, 458 (1971)

168. Rollason, W.N., C.R. Dundas: Recent developements in outpatient dental anaesthesia. Acta Anaesth. Scand. Suppl. 23, 207 (1966)

169. Ahnefeld, F.W., R. Frey, M. Halmagyi: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Alloferin, ein Relaxans vom depolarisationshemmenden Typ.
Anaesthesist 15, 201 (1966)
170. Waser, P.G., P. Harbeck: Pharmakologie und klinische Anwendung des kurzdauernden Muskelrelaxans Diallyl-nor-Toxiferin.
Anaesthesist 11, 33 (1962)
171. Droh, R., J. Horst: Untersuchungen des Diallyl-nor-Toxiferin am Herz-Lungenpräparat und am spontan schlagenden isolierten Vorhof des Meerschweinchens.
Anaesthesist 14, 275 (1965)
172. Schaer, H.: Atropinartige Wirkungen von Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Typ.
Anaesthesist 21, 8 (1972)
173. Kennedy, B.R., G.R. Kelman: Cardiovascular effects of alcuronium in man.
Brit. J. Anaesth. 42, 625 (1970)
174. Baraka, A.: A comparative study between diallylnortoxiferine and tubocurarine.
Brit. J. Anaesth. 39, 624 (1967)
175. Miller, R.D., E.I. Eger, W.C. Stevens: Pancuronium-induced tachycardia in relation to alveolar halothane, dose of pancuronium and prior atropine.
Anesthesiology 42, 352 (1975)
176. Saxena, P.R., J.L. Bonta: Mechanism of selective cardiac vagolytic action of pancuronium bromide: specific blockade of cardiac muscarinic receptors.
Europ. J. Pharmacol. 11, 332 (1970)

177. Saxena, P.R., J.L. Bonta: Specific blockade of cardiac muscarinic receptors by pancuronium bromide.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 189, 410 (1971)
178. Geha, D.A., B.C. Rozelle, K.L. Raessler: Pancuronium bromide enhances atrioventricular conduction in halothane-anesthetized dogs.
Anesthesiology 46, 342 (1977)
179. Krantz, J.D., C.J. Carr: Pharmacologic Principles of Medical Practice, p. 360.
Williams & Wilkins, Baltimore 1972
180. Averill, K.H., L.E. Lamb: Less commonly recognized actions of atropine on cardiac rhythm.
Amer. J. Med. Sci. 237, 304 (1959)
181. Massumi, R.A., D.T. Mason, E.A. Amsterdam: Ventricular fibrillation and tachycardia after intravenous atropine for treatment of bradycardias.
N. Engl. J. Med. 287, 336 (1972)
182. Kottmeier, C.A., J.S. Gravenstein: The parasympathomimetic activity of atropine and atropine methylbromide.
Anesthesiology 29, 1125 (1968)
183. Carrow, D.J., J.A. Aldrete, R.R. Masden: Effects of large doses of intravenous atropine on heart rate and arterial pressure of anesthetized patients.
Anaesth. Analg. 54, 262 (1975)

184. Jacobson, E., M. Adelman: The electrocardiographic effects of intravenous administration of neostigmine and atropine during cyclopropane anesthesia.
Anesthesiology 15, 407 (1954)
185. Colon-Yardan, E., J.L. Jimenez-Velez: Effects of intravenous atropine and scopolamine during cyclopropane-succinylcholine anesthesia.
Anesthesiology 23, 33 (1962)
186. Bellert, S.: Clinical Disorders of the Heart Beat.
Lea & Febiger, Philadelphia 1971
187. Shrager, M.W.: Digitalis intoxication.
Arch. Intern. Med. 100, 881 (1957)
188. Somlyo, A.P.: The toxicology of digitalis.
Amer. J. Cardiol. 5, 523 (1960)
189. Bliss, H.A., R.J. Adolph: Acetyl strophanthidin sensitivity in dogs with longevistive heart failure.
Amer. Heart J. 57, 886 (1959)
190. Bellet, S., C.G. Johnson, A. Shecter: The effect of cardiac infarction on the tolerance of dogs to digitalis.
Arch. Intern. Med. 54, 509 (1934)
191. Lown, B., H.D. Levine: Atrial Arrhythmia Digitalis and Potassium.
Landsberger Medical Book Inc., New York 1958
192. Lown, B., J.M. Weller, N. Wigatt: Effects of alterations of body potassium on digitalis toxicity.
J. Clin. Invest. 31, 648 (1952)

193. Lown, B., S.A. Levine: Current concepts in digitalis therapy.
New Engl. J. Med. 250, 771 (1954)
194. Surawicz, B.: Use of chelating agent, EDTA in digitalis intoxication
and cardiac arrhythmias.
Progr. Cardiovasc. Dis. 2, 432 (1959/60)
195. Bower, J.O., H.A.K. Memple: The additive effects of calcium
and digitalis. Warning with report of two deaths.
J. Amer. Med. Ass. 106, 1151 (1936)
196. Szekely, P.: The action of magnesium on the heart.
Brit. Heart J. 8, 115 (1946/47)
197. Harrison, P.C., M.D. Robinson, R.E. Kleiger: Role of hypoxia
in digitalis toxicity.
Amer. J. Med. Sci. 256, 352 (1968)
198. Dowdy, E.G., L.W. Fabian: Ventricular arrhythmias induced by
succinylcholine in digitalized patients: a preliminary report.
Anesth. Analg. 42, 501 (1963)
199. Ivankovich, A.D., R.P. Ruggiero, A.A. El-Etr: Effect of neostigmine
on cardiac rhythm in digitalized dogs.
Anesth. Analg. 50, 1079 (1971)
200. Katz, R.L., G.J. Katz: Surgical infiltration of pressor drugs and
their interaction with volatile anesthetics.
Brit. J. Anaesth. 38, 712 (1966)
201. Dresel, P.E., K.L. Mac Cannell, M. Nickerson: Cardiac arrhyth-
mias induced by minimal doses of epinephrine in cyclopropane ane-
sthetized dogs.
Circ. Res. 8, 948 (1960)

202. Vick, R.L.: Effects of altered heart rate on chloroform-epinephrine cardiac arrhythmias.
Circ. Res. 18, 316 (1966)

203. Moe, G.K., S.D. Malton, B.R. Rennick: The role of arterial pressure in the induction of idioventricular rhythms under cyclopropane anesthesia.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 94, 319 (1948)

204. Murphy, Q., C.W. Crumpton, W.-J. Meek: The effect of blood pressure rise on the production of cyclopropane-epinephrine induced cardiac arrhythmias.
Anesthesiology 10, 416 (1949)

205. Nickerson, M., G.M. Nomaguchi: Mechanism of dibenamine protection against cyclopropane-epinephrine cardiac arrhythmia.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 95, 1 (1949)

206. Katz, R.L.: The effect of alpha and beta adrenergic blocking agents on cyclopropane-catecholamine cardiac arrhythmias.
Anesthesiology 26, 289 (1965)

207. O'Brien, G.S., Q.R. Murphy, W.J. Meek: The effect of sympathomimetic amines on arterial plasma potassium and cardiac rhythm in anesthetized dogs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 109, 453 (1953)

208. Davis, L.D., P.R. Helmer, Q.R. Murphy: Role of potassium in cyclopropane-epinephrine ventricular tachycardia.
Anesthesiology 25, 54 (1964)

216. Murmann, W., M. Saccani-Guelfi, A. Gamba: Pharmacological properties of 1-(4-nitrophenyl)-2-isopropyl-aminoethanol (IPNEA). A new adrenergic receptor antagonist.
Boll. Chimicofarm. 105, 292 (1966)
217. Somani, P., B.K.B. Lum: Blockade of epinephrine and ouabain induced cardiac arrhythmias in the dog heart lung preparation.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 152, 235 (1966)
218. Hoshimoto, K., K. Hashimoto: The mechanism of sensitization of the ventricle to epinephrine by halothane.
Amer. Heart J. 83, 652 (1972)
219. Zink, J., B.K. Sasyniuk, P.E. Dresel: Halothane-epinephrine-induced cardiac arrhythmias and the role of heart rate.
Anesthesiology 43, 548 (1975)
220. Myerburg, R.J., J.W. Steward, B.F. Hoffman: Electrophysiological effects of canine peripheral A-V conducting system.
Circ. Res. 26, 361 (1970)
221. Singer, D.H., R. Lazzara, B.F. Hoffman: Inter-relationship between automaticity and conduction in Purkinje fibers.
Circ. Res. 34, 406 (1974)
222. Reynolds, A.K., J.F. Chiz: Epinephrine-potentiated slowing of conduction in Purkinje fibers.
Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 9, 633 (1974)
223. Matteo, R., R.L. Katz, E.M. Papper: The injection of epinephrine during general anesthesia with halogenated hydrocarbons and cyclopropane in man. I. Trichloroethylene.
Anesthesiology 23, 360 (1962)

224. Katz, R.L., R.S. Matteo, E.M. Papper: The injection of epinephrine during general anesthesia with halogenated hydrocarbons and cyclopropane in man. 2. Halothane. *Anesthesiology* 23, 597 (1962)
225. Jacques, A., F. Hudon: Effect of epinephrine on the human heart during methoxyflurane anesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 10, 53 (1963)
226. Young, W.G., W.C. Sealy, J. Harris: The effect of hypercapnia and hypoxia on the response of the heart to vagal stimulation. *Surg. Gynec. Obstet.* 93, 51 (1951)
227. King, B.D., L.C. Harris, F.E. Greifenstein: Reflex circulatory response to direct laryngoscopy and tracheal intubation performed during general anesthesia. *Anesthesiology* 12, 556 (1951)
228. Burstein, C.L, J. LaPinto, W. Newman: Electrocardiographic studies during endotracheal intubation: Effects during usual routine techniques. *Anesthesiology* 11, 224 (1950)
229. Reid, L.C., D.E. Brace: Irritation of respiratory tract and its reflex effect on heart rate. *Surg. Gynec. Obstet.* 70, 157 (1940)
230. De Vault, M., F.E. Greifenstein, I.C. Harris: Circulatory responses to endotracheal intubation in light general anesthesia: The effect of atropine and phentolamine. *Anesthesiology* 21, 360 (1960)

231. Gauthier, J., P. Bosomworth, D. Page: Effect of endotracheal intubation on electrocardiographic patients during halothane anesthesia.
Anesth. Analg. 41, 466 (1962)
232. Lutz, H., K. Peter: Das Risiko der Anästhesie unter operativen Bedingungen.
Langenbecks Arch. Chir. 334, 671 (1973)
233. Goldstein, A., A.S. Keats: The risk of anesthesia.
Anesthesiology 33, 130 (1970)
234. Moffitt, E.A.: Anesthesia for patients early after infarction.
Anesth. Analg. 55, 640 (1976)
235. Fischer, K.J.: Der Einfluß von Anaesthetica auf die Kontraktionsdynamik des Herzens.
Anaesth. Intens. 117. Springer, Berlin 1979
236. Meyer, J., K.W. Heinrich, W. Merx: Zuverlässigkeit der EKG-Interpretation verschiedener Computer-Programme im Vergleich zur ärztlichen Befundung.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 38, 334 (1972)
237. Meyer, J., K.W. Heinrich, W. Merx: Computeranalyse des Elektrokardiogramms mit verschiedenen Programmen. I. Formanalyse.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1213 (1974)
238. Meyer, J., W. Merx, K.W. Heinrich: Computeranalyse des Elektrokardiogramms mit verschiedenen Programmen. II. Rhythmusanalyse.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1294 (1974)

239. Fischer, K.: Die Wirkung von Ketamine auf den Herzmuskel.
Anästh. Inform. 12, 187 (1971)
240. Kettler, D., H. Sonntag, U. Wolfram-Donath: Hemodynamic, myocardial function, oxygen requirement and oxygen supply of the human heart after administration to Etomidate.
Anaesthesiol. Wiederbeleb. 106, 81 (1977)
241. Kuschinsky, G., H. Lullmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 7. Aufl.
Thieme, Stuttgart 1976
242. Price, H.L.: Circulation during anesthesia and operation.
Thomas, Springfield 1967
243. Meyer, E., W. Hügin: Herz-Kreislaufwirkung auf Succinylcholin.
Anaesthesist 12, 65 (1963)
244. Hempelmann, G.: Herzrhythmusstörungen durch Succinylcholin-chlorid.
Anaesthesist 19, 421 (1970)
245. Menges, G., E. Cardon, R. Scheerer: Der Einfluß von Curare auf succinylbedingte Störungen der Herzfrequenz und -rhythmus.
Anaesthesist 21, 394 (1972)
246. Roth, F.: Succinylcholin.
Anaesthesiol. Wiederbeleb. 80, 136 (1974)
247. Goat, V.A.: Cholinergic mechanisms. In: C. Prys-Roberts. The circulation in anaesthesia, p. 427.
Blackwell Scientific, Oxford 1980

248. Katz, R.L., J. Th. Bigger: Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation.
Anesthesiology 33, 193 (1970)
249. King, B.D., L.C. Harris, F.E. Greifenstein: Reflex circulatory responses to direct laryngoscopy and tracheal intubation performed during general anesthesia.
Anesthesiology 12, 556 (1951)
250. Gotta, A.W., A.S. Colleen, J. Pelkofski: Aberrant conduction as a precursor to cardiac arrhythmias during anesthesia for oral surgery.
J. Oral Surgery 34, 421 (1976)
251. Stoelting, R.K.: Circulatory response to laryngoscopy and tracheal intubation with or without prior oropharyngeal viscous lidocaine.
Anesth. Analg. 56, 618 (1977)
252. Stoelting, R.K.: Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation. Influence of duration of laryngoscopy with or without prior lidocaine.
Anesthesiology 47, 381 (1977)
253. Hamer, Ph., D. Heitmann: Möglichkeiten und Grenzen der Neuroleptanalgesie.
Anästh. Inform. 4, 116 (1975)
254. Henschel, W.F.: Die Entwicklung der Neuroleptanalgesie bis zu ihrer heutigen Stellung in der Anästhesie.
Anaesthesiol. Wiederbeleb. 9, 2 (1966)

255. Haas, H.G., R. Kern, E.G. Lack: Die voltage-champ-Technik als pharmakologische Testmethode: Der antifibrillatorische Effekt eines Neuroleptikums (Droperidol).
Ärztl. Forsch. 25, 110 (1971)
256. Shaper, W.K.A., A.H.M. Jageneau, J.M. Bogard: Hemodynamic and respiratory responses to Dehydrobenzperidol, a potent neuroleptic compound in intact anesthetized dogs.
Arzneimittel-Forsch. 13, 316 (1963)
257. Kettler, D., U. Braun, L.A. Cott: Hämodynamische Parameter und Sauerstoffverbrauch des Herzens unter Neuroleptanalgesie. Untersuchungen am intakten Hund. In: W.F. Henschel (Hrsg.). Neuroleptanalgesie, S. 35.
Schattauer, Stuttgart 1972
258. Tammisto, T., S. Takki, P. Toikka: Über Kreislaufwirkungen von Fentanyl, Pentazocin und Pethidin bei wachen freiwilligen Versuchspersonen und narkotisierten Patienten. In: R. Janzen (Hrsg.). Schmerz, Grundlagen, Pharmakologie, Therapie, S. 334.
Thieme, Stuttgart 1972
259. Hamer, Ph.: Probleme der Anaesthesie-Einleitung bei Patienten für Operationen mit extrakorporalem Kreislauf. In: W.F. Henschel (Hrsg.). Probleme der intravenösen Anaesthesie.
Perimed, Erlangen 1976
260. Flügel, K.A., H.H. Wieck: Neuropsychiatrische Aspekte der Neuroleptanalgesie. In: E. Rügheimer (Hrsg.). Die Neuroleptanalgesie - Bilanz einer Methode.
Thieme, Stuttgart 1975

261. Brown, S.S., J.W. Dundee: Clinical studies of induction agents.
XXV. Diazepam.
Brit. J. Anaesth. 40, 109 (1968)
262. Roberts, J.G.: Intravenous anaesthetic agents. In: C. Prys-Roberts
(Eds.). The circulation in anaesthesia.
Blackwell Scientific, Oxford 1980
263. Doenicke, A., J. Kugler, W. Lorenz: Etomidate, ein neues intra-
venöses Hypnotikum. In: W.F. Henschel (Hrsg.). Probleme der intra-
venösen Anästhesie.
Perimed, Erlangen 1976
264. Kugler, J., A. Doenicke, M. Laub: The EEG after Etomidate.
Anaesthesiol. Wiederbeleb. 106, 31 (1977)
265. Just, H.: Rhythmusstörungen als Risikofaktoren. In: F. W. Ahnefeld
(Hrsg.). Der Risikopatient in der Anästhesie. 1. Herz-Kreislauf-
System.
Springer, Berlin 1976
266. Lown, B., M. Wolf: Approaches to sudden death from coronary
heart disease.
Circulation Vol. XLIV, 130 (1971)
267. Beck, O.A., H. Hochrein: Prognose von Herzrhythmusstörungen.
In: H. Hochrein (Hrsg.). Herzrhythmusstörungen, S. 262.
Springer, Berlin 1980

X . ANHANG

Abbildung 13: Häufigkeit von Rhythmusstörungen in der Einleitungsphase A

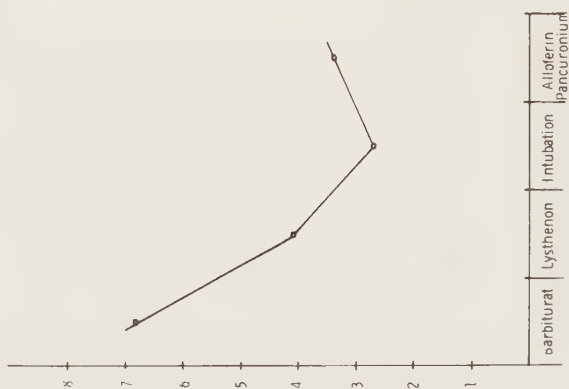


Abbildung 14: Häufigkeit von Rhythmusstörungen in der Einleitungsphase B

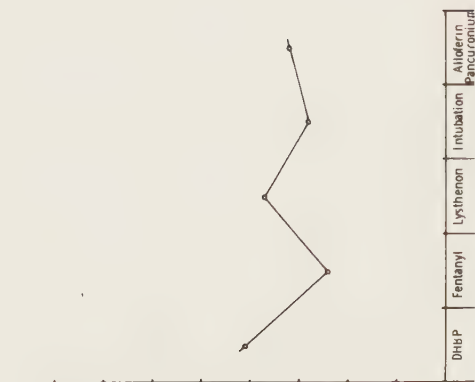


Abbildung 15: Häufigkeit von Rhythmusstörungen in der Einleitungsphase C

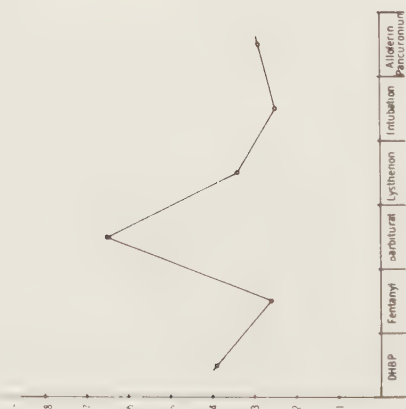


Abbildung 16: Häufigkeit von Rhythmusstörungen in der Einleitungsphase D

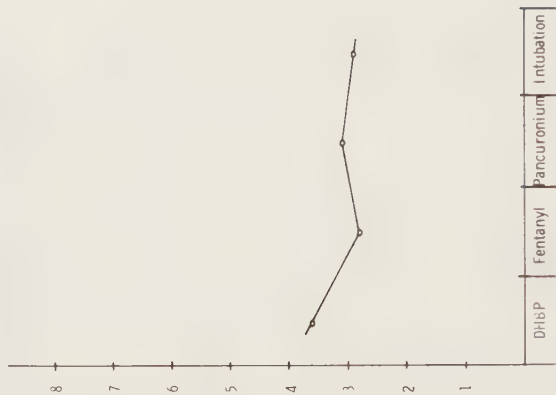


Abbildung 17: Häufigkeit von Rhythmusstörungen
in der Einleitungsphase E

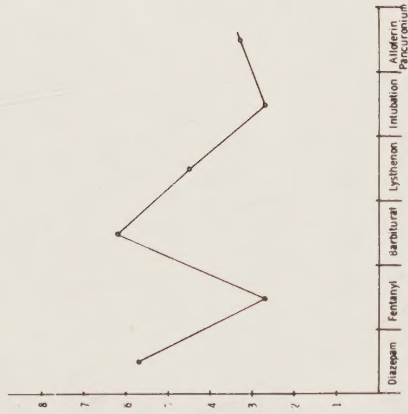


Abbildung 18: Häufigkeit von Rhythmusstörungen
in der Einleitungsphase F

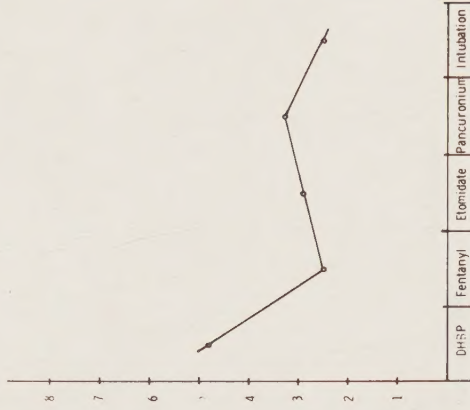


Abbildung 19: Häufigkeit von Rhythmusstörungen
in der Einleitungsphase G

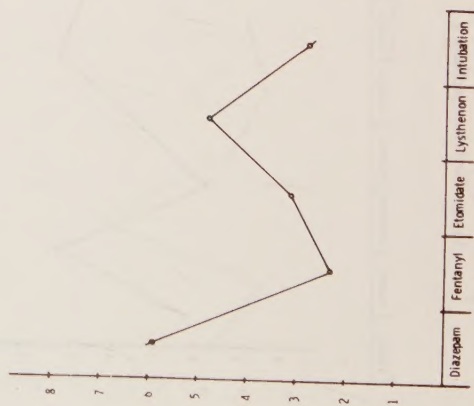


Abbildung 20: Häufigkeit von Rhythmusstörungen
in der Einleitungsphase H

